CTD 第 2 部
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.6 毒性試験の概要文

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 5
略号及び用語の定義 6
2.6.6　毒性試験の概要文 7
2.6.6.1　まとめ 7
2.6.6.2　単回投与毒性試験 24
2.6.6.2.1　マウスの単回経口投与毒性試験（原薬） 24
2.6.6.2.2　マウスの単回静脈内投与毒性試験（原薬） 24
2.6.6.2.3　マウスの単回静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液） 24
2.6.6.2.4　ラットの単回経口投与毒性試験（原薬） 25
2.6.6.2.5　ラットの単回静脈内投与毒性試験（原薬） 25
2.6.6.2.6　ラットの単回静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液） 26
2.6.6.2.7　イヌの単回経口投与毒性試験（原薬） 26
2.6.6.2.8　サルの単回静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液） 27
2.6.6.3　反復投与毒性試験 27
2.6.6.3.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬） 27
2.6.6.3.2　ラットの6ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬） 28
2.6.6.3.3　ラットの1ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液） 30
2.6.6.3.4　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液） 31
2.6.6.3.5　イヌの5日間経口投与毒性予備試験（原薬） 33
2.6.6.3.6　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬） 33
2.6.6.3.7　イヌの低用量1ヵ月間経口投与毒性試験（原薬） 35
2.6.6.3.8　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験（原薬） 36
2.6.6.3.9　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬） 38
2.6.6.3.10　イヌの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用溶液） 39
2.6.6.3.11　サルの1ヵ月間経口投与毒性試験（原薬） 40
2.6.6.3.12　サルの1ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用溶液） 41
2.6.6.3.13　サルの1ヵ月間静脈内投与毒性予備試験（静注用懸濁液） 42
2.6.6.3.14　サルの1ヵ月間静脈内投与毒性予備試験（静注用懸濁液） 42
2.6.6.3.15　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液） 44
2.6.6.4　遺伝毒性試験 46
2.6.6.4.1　*In vitro* 遺伝毒性試験 46
2.6.6.4.1.1　細菌を用いる復帰突然変異予備試験（原薬） 46
2.6.6.4.1.2　細菌を用いる復帰突然変異試験（原薬） 46
2.6.6.4.1.3　細菌を用いる復帰突然変異試験（静注用懸濁液） 47

Confidential

2.6.6.4.1.4　細菌を用いる復帰突然変異試験（静注用懸濁液）……47
2.6.6.4.1.5　チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる HGPRT 試験（原薬）……48
2.6.6.4.1.6　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（原薬）……48
2.6.6.4.1.7　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（静注用懸濁液）……49
2.6.6.4.1.8　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（静注用懸濁液）……49
2.6.6.4.2　*In vivo* 遺伝毒性試験……50
2.6.6.4.2.1　マウス小核試験（原薬）……50
2.6.6.4.2.2　マウス小核試験（静注用懸濁液）……50
2.6.6.5　がん原性試験……51
2.6.6.5.1　マウスの3週間混餌経口投与予備試験（原薬）……51
2.6.6.5.2　マウスの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）……52
2.6.6.5.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）……53
2.6.6.5.4　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）……56
2.6.6.5.5　ラットの4週間混餌経口投与がん原性予備試験（原薬）……58
2.6.6.5.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）……59
2.6.6.5.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）……62
2.6.6.6　生殖発生毒性試験……64
2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験……64
2.6.6.6.1.1　雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する用量設定試験（原薬）……64
2.6.6.6.1.2　雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（原薬）……65
2.6.6.6.1.3　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（原薬）……65
2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験……66
2.6.6.6.2.1　ラットの胚・胎児発生に関する用量設定試験（原薬）……66
2.6.6.6.2.2　ラットの胚・胎児発生に関する試験（原薬）……66
2.6.6.6.2.3　ウサギの胚・胎児発生に関する用量設定試験（原薬）……67
2.6.6.6.2.4　ウサギの胚・胎児発生に関する試験（原薬）……68
2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験……68
2.6.6.6.3.1　ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（原薬）……68
2.6.6.6.4　幼若動物を用いた試験……70
2.6.6.6.4.1　幼若ラットの経口投与用量設定試験（原薬）……70
2.6.6.6.4.2　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）……70
2.6.6.6.4.3　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）……72
2.6.6.6.4.4　幼若イヌの2週間経口投与用量設定試験（原薬）……73
2.6.6.6.4.5　幼若イヌの9ヵ月間経口投与神経毒性及び回復性試験（原薬）……73
2.6.6.6.4.6　幼若イヌの6週間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用溶液）……75

C Confidential

2.6.6.6.4.7　離乳後幼若イヌの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用溶液）……76
2.6.6.7　局所刺激性試験……77
2.6.6.7.1　ウサギの静脈内、動脈内、筋肉内及び静脈周囲投与局所刺激性試験（静注用溶液）……77
2.6.6.7.2　ウサギの静脈内投与局所刺激性試験（静注用溶液）……78
2.6.6.7.3　ウサギの静脈内投与局所刺激性試験（静注用懸濁液）……78
2.6.6.7.4　ウサギの筋肉内投与局所刺激性試験（静注用懸濁液）……79
2.6.6.7.5　ラットの皮下投与局所刺激性試験（静注用懸濁液）……79
2.6.6.7.6　ラットの経皮投与局所刺激性及び毒性試験（原薬）……79
2.6.6.7.7　ウサギの皮膚一次刺激性試験（原薬）……80
2.6.6.7.8　ラットの疼痛試験（静注用懸濁液）……80
2.6.6.7.9　ウサギの動脈内投与局所刺激性試験（静注用懸濁液）……80
2.6.6.7.10　ウサギの眼刺激性試験（原薬）……81
2.6.6.8　その他の毒性試験……81
2.6.6.8.1　感作性試験……81
2.6.6.8.1.1　モルモットの皮膚感作性試験（原薬）……81
2.6.6.8.1.2　モルモットの皮膚感作性試験（静注用懸濁液）……82
2.6.6.8.2　免疫毒性試験……82
2.6.6.8.2.1　マウスの T 細胞依存性抗体産生に関する試験（原薬）……82
2.6.6.8.2.2　マウスの白血球サブセットに関する試験（原薬）……82
2.6.6.8.2.3　マウスの NK 細胞活性に関する試験（原薬）……84
2.6.6.8.2.4　ラットの単核食細胞系の食作用に関する試験（静注用懸濁液）……84
2.6.6.8.3　毒性発現の機序に関する試験……85
2.6.6.8.3.1　ラットのカルシウムホメオスタシスに関する試験（原薬）……85
2.6.6.8.3.2　ラットの副腎皮質機能に関する試験（原薬）……86
2.6.6.8.3.3　イヌの von Willebrand 因子に関する試験（原薬）……86
2.6.6.8.3.4　イヌの血液凝固に関する試験（原薬）……87
2.6.6.8.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）……88
2.6.6.8.3.6　サルの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）……89
2.6.6.9　考察及び結論……90
2.6.6.9.1　単回投与（急性）毒性……90
2.6.6.9.2　反復投与毒性……90
2.6.6.9.2.1　心筋／血圧への影響……90
2.6.6.9.2.2　心電図における変化……92
2.6.6.9.2.3　播種性血管内凝固（DIC）……93
2.6.6.9.2.4　非神経系組織におけるリン脂質症……95

C Confidential

2.6.6.9.2.5　神経系組織におけるリン脂質症 97
2.6.6.9.2.6　雄性ステロイドホルモン産生への影響 98
2.6.6.9.2.7　雌性ステロイドホルモン産生への影響 100
2.6.6.9.2.8　副腎における変化：副腎皮質 100
2.6.6.9.2.9　副腎における変化：副腎髄質 102
2.6.6.9.2.10　腎臓機能及び尿組成への影響 103
2.6.6.9.2.11　肝臓における変化 104
2.6.6.9.2.12　静脈内投与による毒性 105
2.6.6.9.2.13　静脈内投与による長期反復投与毒性 106
2.6.6.9.3　遺伝毒性 107
2.6.6.9.4　がん原性 107
2.6.6.9.4.1　リンパ節における組織球過形成 108
2.6.6.9.4.2　マウスにおける肝細胞腺腫 109
2.6.6.9.5　生殖発生毒性 109
2.6.6.9.6　幼若動物毒性 110
2.6.6.9.7　局所刺激性 112
2.6.6.9.8　免疫毒性 113
2.6.6.9.9　光毒性 113
2.6.6.9.10　不純物の安全性確認 114
2.6.6.9.11　ヒトと動物での曝露比 114
2.6.6.9.12　結論 116
2.6.6.10　参考文献 116

Confidential

表一覧

頁

表 2.6.6-1　経口用製剤の開発のために実施した主な毒性試験の概要 7
表 2.6.6-2　静注用懸濁液を用いて実施した主な毒性試験の概要 8
表 2.6.6-3　静注用溶液を用いて実施した主な毒性試験の概要 8
表 2.6.6-4　マウス、ラット、妊娠ウサギ、イヌ又はサルと日本人患者とのポサコナゾールの定常状態における曝露量比較 115

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADH	Antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
A/G	Albumin/globulin	アルブミン／グロブリン
AP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours postdose	投与後0から24時間までの濃度-時間曲線下面積
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホオキシド
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HGPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase	ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
HPβCD	2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
MC	Methylcellulose	メチルセルロース
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴コンピューター断層撮影
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
sRBC	Sheep red blood cells	ヒツジ赤血球
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
vWf	von Willebrand factor	von Willebrand 因子

Confidential

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

ポサコナゾールの経口用製剤、静注用懸濁液及び静注用溶液の開発のため、各種毒性試験を実施した[表 2.6.6-1][表 2.6.6-2][表 2.6.6-3]。なお、静注用懸濁液は、技術的な問題によりその開発を中止した。実施した毒性試験については、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第四部（第4分野）との医薬品[redacted]相談において、本邦市販予定の新錠剤及び静注用溶液の製造販売承認申請における[redacted]受け入れ可能との助言を得た。

本資料に記載した臨床曝露量は、日本人患者にポサコナゾールを承認申請用法用量（1回量300 mg での1日1回投与、ただし、初日のみ1日2回投与）で静脈内投与した際に、定常状態と考えられる投与8日目の母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションで予測された曝露量であり、$AUC_{0\text{-}24hr}$ が83.0 μg· hr/mL（シミュレーション結果において最も高かった深在性真菌症患者群の値）、C_{max} が12.897 μg/mL（同様に最も高かった予防患者群の値）である[資料5.3.3.5.1: 050M69]。

表 2.6.6-1　経口用製剤の開発のために実施した主な毒性試験の概要

試験の種類及び投与期間又は回数		試験系	投与経路	GLP
単回投与毒性	単回投与（急性）毒性試験	マウス、ラット	強制経口	適用
		イヌ（漸増投与）	強制経口	適用
		マウス、ラット	静脈内	適用
反復投与毒性	1、6ヵ月間投与試験	ラット	強制経口	適用
	1、6、12ヵ月間投与試験	イヌ	強制経口	適用
	1ヵ月間投与試験	サル	強制経口	適用
遺伝毒性	復帰突然変異試験	細菌	*in vitro*	適用
	前進突然変異試験	CHO 細胞	*in vitro*	適用
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	*in vitro*	適用
	小核試験	マウス	腹腔内	適用
がん原性	2年間初回試験	マウス	混餌経口	適用
	2年間再試験	マウス	混餌経口	適用
	2年間初回試験	ラット	混餌経口	適用
生殖発生毒性	受胎能及び初期胚発生試験	ラット	強制経口	適用
	胚・胎児発生試験	ラット、ウサギ	強制経口	適用
	出生前後発生・母体機能試験	ラット	強制経口	適用
	幼若動物試験	ラット、イヌ	強制経口	適用
免疫毒性	T 細胞依存性抗体産生試験	マウス	混餌経口	適用
	白血球サブセット試験	マウス	混餌経口	適用
	ナチュラルキラー（NK）細胞活性試験	マウス	混餌経口	適用
その他の毒性	副腎機能検討試験	ラット	混餌経口	適用
	凝固障害検討試験	イヌ	強制経口	適用
	12ヵ月間神経毒性試験	イヌ、サル	強制経口	適用

CHO: チャイニーズハムスター卵巣

Confidential

表 2.6.6-2　　静注用懸濁液を用いて実施した主な毒性試験の概要

試験の種類及び投与期間又は回数		試験系	投与経路	GLP
単回投与毒性	単回投与（急性）毒性試験	マウス、ラット	静脈内	適用
		サル（漸増投与）	静脈内	適用
反復投与毒性	1、3ヵ月間投与試験	ラット	静脈内	適用
	1、3ヵ月間投与試験	サル	静脈内	適用
遺伝毒性	復帰突然変異試験	細菌	*in vitro*	適用
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	*in vitro*	適用
	小核試験	マウス	静脈内	適用

表 2.6.6-3　　静注用溶液を用いて実施した主な毒性試験の概要

試験の種類及び投与期間又は回数		試験系	投与経路	GLP
反復投与毒性	1ヵ月間投与試験	サル	静脈内	適用
	3ヵ月間投与試験	イヌ	静脈内	適用
生殖発生毒性	幼若動物試験	イヌ	静脈内	適用
局所刺激性	局所刺激性試験	ウサギ	静脈内、動脈内、筋肉内、静脈周囲	適用
	点滴投与刺激性試験	ウサギ	静脈内	適用

すべての重要な毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従い、医薬品規制調和国際会議ガイドラインに準拠して実施した。これらの試験は米国、フランス又はカナダで実施されており、これらの国は経済協力開発機構（OECD）の加盟国であるため、OECDデータ相互受入れ制度が適用される。GLP 遵守の陳述書はすべての GLP 適合試験の報告書に添付されている。実施したすべての毒性試験の一覧は、[2.6.7.1 項]に示した。

ポサコナゾールの毒性プロファイルとして、アゾール系抗真菌薬に共通してみられる種々の所見が観察された。ポサコナゾールを経口投与した際、副腎の変化（マウス、ラット及びイヌ）、非神経系組織におけるリン脂質症（全試験動物種）、播種性血管内凝固（DIC）（イヌ）、骨菲薄化及び骨折（ラット）、肝細胞腺腫（マウスのみ）、ステロイド産生抑制による二次的な変化及び胎児毒性（ラットあるいはウサギの反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験）が認められた。また、アゾール系抗真菌薬で報告がないもののポサコナゾールの経口投与に関連する所見として、血圧上昇による代償性の変化と考えられる心臓重量の増加（全試験動物種）、神経機能の変化を伴わない神経系のリン脂質症（イヌ）、尿中カルシウム排泄の増加（ラット及びイヌ）及びリンパ節の組織球過形成（マウス及びラット）が認められた。また、ポサコナゾールの投与により胎児に骨格奇形（ラットの生殖発生毒性試験で頭蓋奇形及び肋骨欠損）が認められた。開発を中止したポサコナゾール静注用懸濁液の静脈内投与で認められた全身性の毒性は、原薬の経口投与で認められたものとその特徴に違いはなかった。静注用溶液を用いた試験で認められた全身毒性も原薬の経口投与による毒性試験結果から予想されたものであり、投与局所の忍容性は良好であった。

C Confidential

毒性試験成績より、ポサコナゾールは他のアゾール系抗真菌薬と類似した毒性プロファイルを有することが示唆された。他のアゾール系抗真菌薬で報告されていない所見については、臨床上の懸念されるリスクは低く、予定適応症の予防及び治療のために容認できるものであった。

単回投与（急性）毒性

マウス、ラット及びイヌにポサコナゾールの原薬を経口投与したときの概略の致死量は、いずれも2000 mg/kg 以上であった。ポサコナゾールの原薬を40% ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HPβCD）に溶解して静脈内投与したときの概略の致死量は、マウスの雄及び雌でそれぞれ25及び20 mg/kg であり、ラットの雌雄で25 mg/kg であった。また、ポサコナゾール静注用懸濁液を静脈内投与したときの概略の致死量は、マウス及びラットで90 mg/kg 超であり、サルで100 mg/kg 超であった。

反復投与毒性

反復経口投与した試験（反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験）において、ポサコナゾール（原薬）の投与に関連する変化として心筋／血圧への影響、心電図における変化、DIC、非神経系組織のリン脂質症、神経系のリン脂質症、性ステロイドホルモン産生への影響、副腎における変化、腎臓機能及び尿組成への影響並びに肝臓における変化が認められた。これらについての考察とともに反復静脈内投与試験の考察を以下に記載した。

心筋／血圧への影響

ラット（試験番号 SN[redacted]122、SN[redacted]076、SN[redacted]074及び SN[redacted]123）（以下、「SN」及び「TT #」に続いて数字で示したものは試験番号を示す）、マウス（SN[redacted]087）、イヌ（SN[redacted]075）及びサル（SN[redacted]281）に反復投与した試験で、心臓重量の増加が認められた。また、ラットの試験（SN[redacted]076、SN[redacted]088、SN[redacted]074及び SN[redacted]086）で、ポサコナゾールの投与に関連した背景データの範囲を超える限局性心筋炎の発現頻度の増加が認められた。マウスのがん原性試験（SN[redacted]089）でも、心筋に病理組織学的変化が認められた。ポサコナゾール投与の中止後には、心臓重量の増加に回復傾向が認められた（SN[redacted]076及び SN[redacted]074）。

ポサコナゾールの投与に関連した収縮期血圧及び動脈圧の上昇がラット（SN [redacted]122）[2.6.2.4.2.2.1 項]、イヌ（SN[redacted]302）及びサル（SN[redacted]383）[2.6.2.4.2.2.2 項]の心血管評価で認められた。すべての動物種で心臓重量の増加がみられたことから、これらの動物種でも血圧の上昇が起こっていたと推測される。全試験動物種でみられた心臓重量の増加並びにラットの心筋炎及び心筋変性の発現頻度の増加は、血圧の上昇から説明することができる。

心臓重量の増加は動脈圧の上昇と直接関連しており、心臓への負荷が増大し、結果的に代償性心肥大及び心臓重量の増加が誘発される。

Confidential

ラットでみられた心筋炎の発現頻度の増加は、血圧上昇に起因する心臓負荷の増大による非特異的な二次的な変化と考えられた。加えて、ラットの2年間がん原性試験（SN ■088）においても、全投薬群で心筋炎が認められた。がん原性試験の全投薬群でみられた肺のごく軽度から重度のリン脂質症（肺のリン脂質症がみられたラットで心臓負荷の増大）及び副腎の褐色細胞腫の発現（エピネフリン及びノルエピネフリンを含むカテコールアミンの曝露の増加）の影響を受けた可能性がある。

ポサコナゾールを投与したラット、イヌ及びサルでみられた血圧上昇の原因は不明であった。

国内外の臨床試験において、心臓（心不全、心筋梗塞）の副作用の発現割合は低かった[2.7.4.2.2.6.7 項]。また、血管（高血圧）の副作用は、国内試験（P101試験）において発現割合が高く、ベースラインからの平均変化量（上昇）は、収縮期血圧において、ボリコナゾール群に比べてポサコナゾール群で高かったものの、拡張期血圧は両群間で大きな差はなく、事前に規定した収縮期血圧及び拡張期血圧の変動範囲の基準に合致した被験者数は、両投与群で大きく異ならなかった[2.5.5.3 項]。

<u>心電図における変化</u>

イヌの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■075）において、45及び90 mg/kg/日群で、心電図の変化として QT 間隔の延長、T 波逆転、STj 点降下、深い陰性 T 波並びに U 波振幅の増加が認められた。心電図の変化に関連する所見として、血清中カリウムの中等度の減少が認められたことから、本試験でみられた心電図の変化はいずれも低カリウム血症あるいは心臓でみられた組織学的変化の影響と考えられる。また、ポサコナゾールの hERG チャネル及び単離 Purkinje 線維系の *in vitro* 試験（SN■538及び報告書番号45804）でみられた変化の程度から判断すると、*in vivo* で QT 間隔の延長を誘発する可能性は低いと考えられた[2.6.2.1.2 項]。イヌの心臓における病理組織学的変化として、45及び90 mg/kg/日群で心筋炎、出血及び出血性梗塞、血管のフィブリノイド壊死、血管炎及び心内膜炎が認められた。これらの変化は、その特徴から、血液凝固系の障害に関連する血管の損傷に起因する二次的変化であり、ポサコナゾールの心筋に対する直接的な毒性ではないことが示唆された。心電図での異常の発現については、これらの病理組織学的変化も寄与した可能性が考えられた。8週間休薬後の心電図、血清中カリウム、心臓重量及び心臓の病理組織学的検査では、ポサコナゾールの投与に関連する変化は認められなかった。最高用量を30 mg/kg/日としたイヌの6及び12ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■077及び SN ■302）において、心電図の異常は認められず、心臓の病理組織学的変化も認められなかった。したがって、心電図の変化に関する無影響量は30 mg/kg/日であり、同用量での $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ は192 μg·hr/mL であった。この曝露量は、臨床曝露量の2.3倍に相当した。

サルの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■281）における心電図の変化に関する無影響量は最高用量の180 mg/kg/日であり、曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$）は雄及び雌でそれぞれ94.6及び72.6 μg·hr/mL（臨床曝露量のそれぞれ1.1及び1倍未満に相当）であった。

サルを用いた7日間静脈内投与試験（SN ■383）[2.6.2.4.2.2.2 項]においては、QT 間隔にポサコ

C Confidential

ナゾールの投与の影響は認められなかった。この試験での最高血漿中濃度は17.8 μg/mL であり、臨床曝露における C_{max} の1.4倍に相当した。

ポサコナゾールの心電図 QTc 間隔に与える影響は、健康被験者では認められなかったものの、ポサコナゾールは重篤な基礎疾患を有する被験者への投与が想定され、頻度は低いものの QTc 間隔の延長が患者対象試験において報告されていることから、本剤添付文書で注意喚起する必要があると考えた[2.5.5.6.2 項]。

播種性血管内凝固（DIC）

イヌの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■075）において、45及び90 mg/kg/日群のほとんどの動物で、DIC に関連する変化として摂餌量減少又は無摂餌、体重減少、嘔吐、下痢、頸部又は肢掌部の開放創又は痂皮並びに粘膜表面の点状及び斑状出血が認められた。臨床検査では、フィブリン体分解物の増加及び血小板数の中等度の減少が認められた。45及び90 mg/kg/日群の死亡例では、病理組織学的変化として、微小梗塞、血管炎、潰瘍、フィブリン出血性肺炎又は炎症、壊死性細気管支炎及び微小梗塞に続発した出血性壊死が観察された。

生存例では、投与継続にもかかわらず、投与3週目以降に一般状態の変化の回復がみられた。休薬後には DIC に関する所見はみられなかった。これらの変化に関するイヌの無影響量は6 mg/kg/日であった。無影響量における曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。なお、マウス、ラット及びサルにおいて、DIC を示唆する所見はみられなかった。

イヌを用いてポサコナゾールの90 mg/kg/日を投与した試験（SN ■092及び SN ■136）を実施し、DIC について更に検討した。19日間投与した試験（SN ■136）において、投与5日までに血小板数のごく軽度から軽度の減少が認められた。ポサコナゾールを投与したほとんどのイヌで血漿中 von Willebrand 因子（vWf）の増加が認められた。検査した2例中1例で、血漿中に多量体 vWf が検出されたことから、病因の最初の機序が内皮細胞傷害であったことが強く示された。

イヌにポサコナゾールを9～12日間投与した追加試験（SN ■092）において、血漿中11-デヒドロトロンボキサン B2濃度に影響はみられなかった。血小板凝集能にポサコナゾールの直接的な影響は認められなかった。ポサコナゾールを投与した動物でみられた血小板凝集能の低下は、血小板機能に対する特異的な作用によるものではなく、血小板数の減少に起因したものであった。血小板の電子顕微鏡検査を実施した結果、ポサコナゾールの投与による形態学的変化は認められなかった。これらの結果から、DIC は血小板に対する直接的な作用によるものではないことが示された。

イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■077）において、10及び30 mg/kg/日群で、急性の DIC を再度認めた。イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■302及び SN ■029）では、DIC の発現を防止するため、用量漸増投与を用いた。投与は低用量の3 mg/kg/日を1週間投与することから始め、その後、順次増量した。この投与方法は急性期の DIC の発現予防におおむね有効であったが、より長期投与では心臓及び中枢神経系に限局性血管炎及び血栓が低頻度で発現した。これらの変化は12ヵ月間投与試験の投与13、17及び22週に屠殺した3例で観察された。死亡例でみられた死亡

C Confidential

前の所見は、1ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■075）でみられた死亡例の所見と類似していた。また、6及び12ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■077及び SN ■302）で変化がみられた動物の一部で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。病理組織学的検査及び血液学的検査により、限局性血管傷害であることが示され、ポサコナゾールの投与1週から3週に観察された一連の変化が重症化あるいは広範化した慢性的な変化と考えられた。

DIC 及び血管傷害については、他のアゾール系抗真菌薬が投与されたイヌでも報告されていることから[資料4.3: TX1] [資料4.3: TX2]、アゾール系抗真菌薬のクラスエフェクトであると考えられた。

国内外の患者対象試験において、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象を評価した結果、日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象は認められなかったが、非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団において、よくみられた血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象（発現割合1%以上）として、凝血異常及び血栓性血小板減少性紫斑病 各1.5%（15/1,033例）並びに溶血性尿毒症症候群1.0%（10/1,033例）が報告され、副作用（発現割合0%超）として、溶血性尿毒症症候群及び血栓性血小板減少性紫斑病 各0.1%（1/1,033例）が報告された。また、非日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する副作用は認められなかったものの、有害事象（発現割合0%超）として、凝血異常0.4%（2/509例）、出血性素因、微小管症性溶血性貧血及び血栓性血小板減少性紫斑病 各0.2%（1/509例）が報告された。

以上より、これらの事象の発現リスクについて情報提供して注意喚起をすることが必要と考えた[2.5.5.6.4 項]。

非神経系組織におけるリン脂質症

毒性試験に用いた全動物種において、単球／マクロファージ系細胞の空胞化を特徴として定義されるリン脂質症が肺、脾臓、胸腺、リンパ節及び肝臓に認められた。光学顕微鏡検査において、変化がみられた細胞の細胞質には、多くの場合、様々なサイズの透明な空胞が多数観察された。電子顕微鏡検査において、変化がみられた細胞には、細胞膜に接触したスペースに細胞膜に似た物質の渦巻き状構造物が認められた。これらの変化は、リン脂質症の典型的な所見であった。

マウス（最長2年間）、イヌ（最長12ヵ月間）、サル（1ヵ月間）及びラット（最長6ヵ月間）の試験において、いずれの器官にも、マクロファージ及び組織球のリン脂質症関連の変化による機能への影響は認められなかった。しかしながら、ラット2年間がん原性試験（SN ■088）において、10及び30 mg/kg/日群の雄並びに20 mg/kg/日群の雌で、中等度又は重度のリン脂質症が肺胞腔の約30%から50%超を占め、これらによる肺胞の拡張及び閉塞が認められた。リン脂質症に関連するその他の変化として、チアノーゼ様症状、呼吸異常及び肺水腫が認められた。剖検では、変化がみられた一部の動物において、肺の虚脱不全、胸水あるいは心臓の肥大、拡幅又は拡張も認められた。これらの所見がみられた動物の死因は、多数の細胞に肺胞マクロファージの集簇が発

C Confidential

現したことによる呼吸障害であった。この機械的閉塞以外に、リン脂質症による肺機能への影響を示唆する変化は認められなかった。

イヌ、ラット、マウス及びサルにおいて、単球／マクロファージ系細胞のリン脂質症に関する無影響量はそれぞれ1 mg/kg/日（強制経口投与）、5 mg/kg/日未満（混餌経口投与）、10 mg/kg/日未満（混餌経口投与）及び15 mg/kg/日未満（強制経口投与）であった（SN[redacted]218、SN[redacted]088、SN[redacted]089及び SN [redacted]281）。イヌ、ラット、マウス及びサルのこれらの用量における曝露量は、いずれも臨床曝露量の1倍未満であった。ラットの1及び6ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]074及び SN[redacted]076）並びにイヌの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN [redacted]075）において、4～8週間の休薬により、マクロファージにみられた所見の回復が認められた。

神経系組織におけるリン脂質症

神経系組織のリン脂質症は、イヌの6及び12ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]077及び SN[redacted]302）及びラットの2年間がん原性試験（SN[redacted]088）で認められた。

イヌの光学顕微鏡検査で観察された変化として、脳、後根神経節を含む脊髄、及び小腸の Auerbach 神経叢において神経細胞の空胞化が認められた（SN [redacted]302）。空胞化した神経細胞には変性又は壊死を示唆する変化は認められず、また、空胞化した神経細胞周辺の神経組織にも傷害又は壊死は認められなかった。神経細胞の変化は、脳では10及び30 mg/kg/日群、Auerbach 神経叢では3 mg/kg/日以上の群で観察された（SN [redacted]077及び SN [redacted]302）。

イヌを用いて神経系に関する12ヵ月間経口投与毒性試験（SN [redacted]029）を実施し、1）神経機能に対する影響、2）神経系におけるリン脂質症の発現時期、及び3）神経系のリン脂質症の3ヵ月間休薬後の回復性を評価した。定期的に神経学的検査及び電気生理学的検査を実施し、神経機能を評価した。サルでも同様の目的で神経系に関する毒性試験（SN[redacted]283）を実施し、定期的に電気生理学的検査を実施した。

イヌの試験（SN [redacted]029）では、神経系のリン脂質症は、投与開始3ヵ月後に初めて観察され、12ヵ月間投与後に3ヵ月間休薬させた後でも変化が残存して認められた。投与3又は6ヵ月で発現した後、投与期間の延長に伴う程度の増悪は認められず、神経系のリン脂質症は進行性変化ではないことが示唆された。後根神経節の神経細胞の細胞質にごく軽度から軽度の空胞化が認められたにもかかわらず、体性感覚誘発電位に影響は認められなかった。神経機能の変化を伴わない神経系のリン脂質症がみられた用量（3、10及び30 mg/kg/日）での曝露量を、臨床曝露量と比較すると、1倍未満から2.1倍に相当した。

サルの試験において、180 mg/kg/日を最長12ヵ月間経口投与した結果、ポサコナゾールの投与に関連した神経系組織の変化は認められず、また、神経機能の変化も認められなかった（SN[redacted]283）。サルに180 mg/kg/日を投与した際の曝露量を、臨床曝露量と比較すると、雄で2.0倍、雌で1.5倍に相当した。

国内外の臨床試験において、中枢神経（痙攣、脳虚血、脳出血）に関連する副作用は報告されていない[2.7.4.2.2.6.8 項]。

Confidential

雄性ステロイドホルモン産生への影響

ラット（SN[redacted]088及び SN[redacted]086）、イヌ（SN[redacted]302及び SN[redacted]075）及びサル（SN[redacted]308）に反復投与した毒性試験において、雄生殖器にポサコナゾールの投与に関連した変化（ラット：小型の精巣、精嚢、前立腺、精巣上体の小型化、精巣の水腫、精子形成障害、精巣上体の精子減少及び精巣上体管腔内の異常精子細胞、精巣、前立腺及び精嚢の萎縮、イヌ：精巣及び精巣上体の変化、精細胞の巨細胞の発現、サル: 精巣の精細管変性）が認められた。しかしながら、180 mg/kg/日まで投与した雄ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雄生殖能への影響はみられなかった（SN[redacted]185）。

イヌの精巣 S-10分画において、ポサコナゾール及びケトコナゾールはテストステロン合成に関与する酵素を阻害した（SN[redacted]193）[2.6.5.10E 項]。ラットの精巣ミクロソームにおいて、ポサコナゾール及びケトコナゾールは17-ヒドロキシプロゲステロンの産生を抑制した（SN[redacted]379）[2.6.5.10E 項]。

アゾール系抗真菌薬の反復投与毒性試験において、精巣及び精子形成に対する影響が報告されており、これらの変化は、雄性ステロイドホルモン産生への影響に起因することから、クラスエフェクトであると考えられている[資料4.3: TX2] [資料4.3: TX3] [資料4.3: TX4] [資料4.3: TX5] [資料4.3: TX6] [資料4.3: TX7]。

健康被験者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液の投与試験（[redacted]-098及び [redacted]-089試験）では、ステロイド生成へのポサコナゾールの影響を評価するため、血中テストステロン及びコルチゾール濃度を測定した。その結果、コルチゾール濃度に変化はなく、一部の被験者でテストステロン濃度の減少が認められたが、大部分のテストステロン濃度は基準範囲（14～35.0 nmol/L）から大きく外れるものではなかった[2.7.4.4.3.1.1.1 項]。

雌性ステロイドホルモン産生への影響

雌生殖器では、ポサコナゾールの投与に関連した変化が、ラット（SN[redacted]076、SN[redacted]088、SN[redacted]074及び SN[redacted]086）及びマウス（SN[redacted]087及び SN[redacted]089）の毒性試験で認められた。

雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（SN[redacted]085）で、ポサコナゾールを45 mg/kg/日まで投与した結果、投与の影響は認められなかった。しかしながら、ラットの1及び6ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]074及び SN[redacted]076）において、それぞれ15及び5 mg/kg/日群で、雌生殖器及び性周期にポサコナゾールの投与に関連した変化が認められた。変化としては、卵巣の間質過形成及び間質細胞の肥大を伴う卵巣重量の増加並びに子宮及び膣の粘膜萎縮を伴う子宮重量の減少が認められた。ラットの1ヵ月間経口投与試験（SN[redacted]074）では、性周期の延長又は消失も認められた。休薬期間終了時にすべての変化の回復が認められた。

ラットのがん原性試験（SN[redacted]088）では、全投薬群の雌で乳腺線維腺腫、乳腺腺癌及び乳腺嚢胞の発現頻度の用量依存的な減少が認められた。

これらの雌生殖器系に対する影響は、血中エストラジオールあるいはプロゲステロン濃度の低下に伴って黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモンの分泌が増加した結果、雌生殖器の変化が生

C Confidential

じたと考えられ、これはアゾール系抗真菌薬でよく知られている変化である[資料4.3: TX3] [資料4.3: TX8] [資料4.3: TX9] [資料4.3: TX10] [資料4.3: TX11]。げっ歯類において、ポサコナゾールの投与に関連した雌生殖器の所見は回復性の変化であり、雌生殖器への永続的な影響ではないことが示唆された（SN[redacted]076及び SN[redacted]074）。

副腎における変化

ラット（SN[redacted]076、SN[redacted]088、SN[redacted]074、SN[redacted]086、SN[redacted]123及び SN[redacted]547）、マウス（SN[redacted]089、SN[redacted]028及び SN[redacted]087）及びイヌ（SN[redacted]077、SN[redacted]302及び SN[redacted]075）に反復投与した試験で、副腎皮質への影響が認められた。副腎皮質の変化としては、副腎重量の増加、副腎皮質の肥大又は過形成、皮質細胞の空胞化、皮質の変性及び壊死が認められ、また、皮質及び髄質の腫瘍がラットでのみ認められた。

イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]077）の30 mg/kg/日群で、血漿中コルチゾールの減少が ACTH の刺激の前後に認められ、ポサコナゾールの副腎皮質機能への影響が確認された。

ポサコナゾールの毒性試験でみられた副腎皮質の変化は、アゾール系抗真菌薬でよく知られている副腎皮質ステロイド合成への影響と一致していた。ラットあるいはイヌの副腎細胞の細胞画分において、ポサコナゾールにより、チトクロム $P450_{11}$の抑制を介してコルチゾール及びコルチコステロン合成が阻害され、同様の阻害はケトコナゾール及びイトラコナゾールの曝露でも認められている（SN[redacted]379及び SN[redacted]193）[2.6.5.10E 項]。ラットの1ヵ月間経口投与試験（SN[redacted]547）で、ポサコナゾールの30 mg/kg/日の投与によって、血漿中及び尿中コルチコステロンの減少並びに血漿中 ACTH の増加が認められた。これらのデータから、ラットのがん原性試験でみられた副腎皮質の過形成及び腫瘍は、1）ポサコナゾールによるコルチコステロン合成阻害により、2）血中 ACTH が増加し、3）副腎皮質への慢性的な増殖性刺激の結果として生じた二次的変化であり、遺伝毒性によるものではないことを示している。

健康被験者を対象とした臨床試験では、血中コルチゾール及びアルドステロンの測定、並びに ACTH 負荷後の血中コルチゾール及びアルドステロンへの影響を評価した。その結果、ポサコナゾール投与により、血中コルチゾール濃度に変化は認められなかった[2.7.4.4.3.1.1.1 項]。また、ポサコナゾール投与により、血中アルドステロン濃度の減少が認められたものの、経時的にベースライン値に回復する傾向があり、アルドステロン濃度に対するポサコナゾールの影響と用量との間に相関性はないと思われた[2.7.4.4.3.1.1.2 項]。さらに、ACTH 負荷投与により血中アルドステロン及び血中コルチゾールの濃度が上昇していることから、ポサコナゾールが副腎機能を阻害しないことが示唆された[2.7.4.4.3.1.1.2 項]。また、日本人健康被験者を対象とした試験（P067試験）及び非日本人の侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした予防投与試験（P05520試験）からも、副腎機能低下は示唆されなかった[2.7.4.4.3.1.1.3 項] [2.7.4.4.3.1.2.1 項]。

一方、国内外の患者対象試験において、内分泌（副腎機能不全）関連の有害事象を評価した結果、日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象は認められなかったが、非日本人患者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液投与

C Confidential

集団において、副腎機能不全0.9%（9/1,033例）、アジソン病、急性副腎皮質機能不全及びグルココルチコイド減少の有害事象が各0.1%（1/1,033例）報告され、副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全及びグルココルチコイド減少の副作用が各1例（うち1例は、重篤な副作用と判定された副腎機能不全）報告された。また、非日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、内分泌（副腎機能不全）に関連する副作用は認められなかったものの、副腎機能不全の有害事象が1例報告された。

これらのことから、副腎機能不全の発現リスクについて情報提供して注意喚起をすることが必要と考えた[2.5.5.6.3 項]。

ラットの2年間がん原性試験（SN [redacted]088）において、20 mg/kg/日以上の群で、副腎髄質における良性及び悪性褐色細胞腫の発現頻度の増加が認められた。

ポサコナゾールによるカルシウムへの影響を詳細に検討するため、ラットを用いた1ヵ月間投与試験（SN[redacted]123）を実施したところ、20 mg/kg/日以上の群で血清中副甲状腺ホルモン（PTH）、カルシトニン及びビタミン D 1,25の増加がみられ、カルシウムホメオスタシスへの影響が示唆された。これらの変化は、主に腎臓でのカルシウムの損失に関連していると考えられた。

ラットでみられたカルシウムホメオスタシスへの影響と副腎髄質の過形成あるいは腫瘍に関連するメカニズムについては、現時点では不明である。しかしながら、副腎髄質のこれらの所見は、一般的に、ラットに特異的な変化である[資料4.3: TX13] [資料4.3: TX14]。マウスにおける2回のがん原性試験（SN[redacted]089及び SN[redacted]028）で、副腎髄質又は皮質の腫瘍の発現頻度に増加は認められなかった。ラットにおいて、自然発生的に副腎髄質の増殖が高い頻度で生じていることはよく知られている[資料4.3: TX12]。また、ヒトとラットでは副腎髄質細胞の構造及び機能に大きな違いがあり、ラットのクロム親和性細胞の方が細胞内カルシウム及び全身性のカルシウムホメオスタシスの変動に対し感受性が高い[資料4.3: TX13]。*In vitro* 試験において、ラットと比較して、ヒトの副腎髄質のクロム親和性細胞の方が細胞増殖シグナルに対する感受性が低いことが示されている[資料4.3: TX14]。また、ヒトにおいて、高カルシウム尿症又は高カルシウム血症と副腎髄質腫瘍発現リスクとの関連性については確認されていない[資料4.3: TX15] [資料4.3: TX16] [資料4.3: TX12]。なお、臨床試験において、カルシウムホメオスタシスに関連する有害事象を評価した結果、ポサコナゾールのカルシウムホメオスタシスへの影響は認められなかった[2.5.5.6.3 項]。

ラットの褐色細胞腫の発現に関する別の説明として、肺に生じた病理学的な変化の結果、ガス交換領域が減少し、副腎髄質からのカテコールアミン分泌が刺激され、最終的に2年間投与試験でみられた過形成及び腫瘍に繋がった可能性が報告されている[資料4.3: TX17]。ラットのがん原性試験（SN[redacted]088）で、高用量群の雌雄の肺において、中等度から重度のリン脂質症が肺胞腔の約30%から50%超を占め、その結果の呼吸障害により低酸素血症及びカテコールアミンの過剰分泌が起こり、結果的に褐色細胞腫の発現が誘発された可能性もある。

腎臓機能及び尿組成への影響

ラット及びイヌの反復投与毒性試験（SN[redacted]076、SN[redacted]077、SN[redacted]302、SN[redacted]074及び SN[redacted]075）

C Confidential

で、尿中カルシウム排泄の増加、尿量の増加、尿浸透圧の低下、腎臓重量の増加（ラット）及び限局性好塩基性尿細管が認められた。

ポサコナゾールのカルシウムホメオスタシスへの影響を検討するため、ラットを用いた1ヵ月間投与試験（SN ■123）を実施した。全投薬群［5、30（雄）又は20（雌）及び45 mg/kg/日］で、尿中カルシウム排泄の増加、尿量の増加、尿浸透圧の低下及び限局性好塩基性皮質尿細管が認められた。1ヵ月間投与後、全投薬群で、血漿中の抗利尿ホルモン（ADH）の増加が認められた。

ADH は、アデニル酸シクラーゼを必要とする機序を介し、ヘンレのループの細胞に作用する。このアデニル酸シクラーゼは細胞内カルシウムの増加（ヘンレのループ上皮細胞における高カルシウム）によって抑制される[資料4.3: TX18]。

ラット及びイヌの腎臓及び尿の変化については、ポサコナゾールによる腎臓尿細管上皮細胞のカルシウム再吸収の不良に関連すると考えられる。尿中カルシウム排泄の増加は細胞内カルシウムの増加（テストしていない）を誘発し、それによりヘンレのループの細胞のアデニル酸シクラーゼが抑制され、結果的に ADH の作用が抑制され、尿量の増加（及び尿浸透圧の低下）がみられると推測された。尿中カルシウムの増加の原因については不明である。腎臓重量の増加及び皮質上皮細胞の好塩基化は、カルシウム再吸収の不良に対する代償性変化であると考えられた。

ラットの長期試験（SN ■086及び SN ■088）でみられた骨菲薄化及び骨折は、慢性的な尿からのカルシウム損失に起因すると考えられた。サルの1ヵ月間投与試験（SN ■281）及びマウスの2年間投与試験（SN ■089及び SN ■028）では、腎臓にポサコナゾールの影響は認められなかった。

結論として、ポサコナゾールによって誘発された腎カルシウム吸収阻害は、ラット及びイヌにおける尿量、尿中カルシウム排泄量、腎臓重量並びに腎尿細管上皮の組織学的変化に対する影響を説明するものであり、これらの影響は、実験に用いた動物種のうちラット及びイヌにおいてのみ生じた。

健康被験者を対象とした初期のポサコナゾール臨床開発プログラム（I■-098及びI■-089試験）において、特別な尿検査（尿比重、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、N-アセチルグルコサミニダーゼ及びβ_2ミクログロブリンの尿排泄）を実施した結果、持続する異常又は臨床的に意義のある所見は認められなかった[2.5.5.5 項]。また、臨床試験において、カルシウムホメオスタシスに関連する有害事象を評価した結果、ポサコナゾールのカルシウムホメオスタシスへの影響は認められなかった[2.5.5.6.3 項]。

<u>肝臓における変化</u>

ラットの3ヵ月間混餌経口投与試験（SN ■086）、イヌの1、6及び12ヵ月間経口投与試験（SN ■075、SN ■077及び SN ■302）、マウスの3ヵ月間混餌経口投与試験及びがん原性試験（SN ■087及び SN ■089）、並びにサルの12ヵ月間経口投与試験（SN ■283）の20例中1例において、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加が認められた。

休薬期間を設定した試験（SN ■089、SN ■075及び SN ■283）では、増加した ALT 及び AST

C Confidential

に回復傾向が認められた。ALT あるいは AST の増加が認められなかった用量は、マウス、イヌ及びサルで、それぞれ6、15及び90 mg/kg/日であった。ラットにポサコナゾールを混餌経口投与した試験で同所見が認められなかった用量は、雄及び雌でそれぞれ30及び5 mg/kg/日であった。

イヌ及びサルの試験（SN[redacted]077、SN[redacted]302、SN[redacted]075及び SN[redacted]281）では、肝細胞に変性性又は壊死性の変化は認められず、病理組織学的検査では、リン脂質症に関連するクッパー細胞の空胞化のみがみられた。

げっ歯類のみで、肝細胞に病理組織学的変化が認められた。ラットでは、肝細胞の単細胞壊死及び空胞化／微小胞形成、多核肝細胞、門脈周囲の細胞萎縮及び細胞浸潤、変異細胞巣、肝細胞の巨大核及び肥大がみられた（SN[redacted]074、SN[redacted]086及び SN[redacted]088）。マウスのがん原性試験では、肝臓の病理組織学的変化は、最大耐量を上回って、肝毒性がみられる用量で認められた（SN[redacted]089 及び SN [redacted]028）。マウスの肝臓にみられた病理組織学的変化は、びまん性の肝細胞肥大、細胞の大小不同、核内封入体、有糸分裂像の増加、再生性肝細胞過形成（SN[redacted]089、SN[redacted]028及び SN[redacted]087）、及び肝細胞腺腫（SN[redacted]028）であった。

アゾール系抗真菌薬では肝機能障害との関連が知られており、ポサコナゾールの国内外の臨床試験において、肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象及び副作用の発現割合が高いことから、本剤添付文書で注意喚起する必要があると考えた[2.5.5.3 項]。

<u>静脈内投与による毒性</u>

ポサコナゾールの静注用溶液に特有の新たな毒性がないことを確認するため、本製剤を用いた毒性試験を実施した。ポサコナゾールの静注用溶液の安全性は、経口投与による広範な毒性試験及び静注用懸濁液の毒性試験成績によっても裏付けられる。このため、静注用溶液の一部の毒性試験を省略し、サルを用いた1ヵ月間静脈内投与試験（SN[redacted]110）及びイヌを用いた3ヵ月間静脈内投与試験（TT #[redacted]-1062）を実施した。トキシコキネティクス（TK）試験成績から、静注用溶液の投与後の血漿中ポサコナゾール濃度は、原薬を用いた経口投与試験の曝露量と同様であることが示された。これらのデータを用い、既存の広範なポサコナゾールの非臨床試験データとブリッジングした。サルの1ヵ月間静脈内投与試験の結果から、静注用溶液の投与による曝露量は、それまでに実施した静注用懸濁液の投与後の曝露量と同様であり、また、ポサコナゾール又はプラセボ処方に関連した新たな全身毒性の発現は認められなかった。離乳前の幼若イヌ（ヒトの生後3ヵ月齢から2歳に相当）を用いた静注用溶液の6週間静脈内投与試験（TT #[redacted]-9018）において側脳室の拡張がみられた。この成績から静注用溶液の2歳以下の小児への投与を推奨することはできない。脳への影響を検討するために実施した幼若イヌ（投与開始時：約10週齢、ヒトの2歳に相当）の3ヵ月間静脈内投与試験（TT #[redacted]-1001）では、ポサコナゾールに関連した中枢神経系の拡張は認められなかった。

Confidential

遺伝毒性

ポサコナゾールの原薬を用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる突然変異試験及びマウス小核試験で評価した結果、遺伝毒性は認められなかった。また、ポサコナゾール静注用懸濁液を用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウス小核試験で評価した結果、同様に遺伝毒性は認められなかった。したがって、ポサコナゾールは遺伝毒性を示さないと考えられた。

がん原性

マウスを用いた2年間がん原性試験を2回（SN[redacted]089及び SN[redacted]028）、ラットを用いた2年間がん原性試験（SN[redacted]088）を1回実施した。

マウスの初回の試験（SN[redacted]089）では、高用量群［1～5週に60 mg/kg/日、6～23週に90 mg/kg/日を混餌経口投与、24～56週に飼料のみを給餌（0 mg/kg/日）］で高い死亡率となり、リンパ節に組織球の過形成が認められた。この試験の高い死亡率については、感染が関与した可能性が考えられたことから、別の試験施設で、別の繁殖施設から入手した同じ系統のマウスを用い、再試験（SN[redacted]028）を実施した。なお、初回のマウス2年間がん原性試験（SN [redacted]089）では、本薬の投与に関連した腫瘍はみられなかった。

2回目のマウス2年間がん原性試験（SN [redacted]028）では、高用量群（90 mg/kg/日を48週間投与し、その後60 mg/kg/日を雄には13週間、雌には29週間投与）に肝細胞腺腫がみられた。肝細胞腺腫については、[2.6.6.9.4.2 項]に記載した。認められた腫瘍の発現頻度は低く、同系統のマウスでは自然発生性にみられる腫瘍であり[資料4.3: TX22]、良性であった。30 mg/kg/日群に本薬の投与に関連した腫瘍はみられず、同用量でのポサコナゾールの曝露量は、臨床曝露量の2.8倍に相当した。

ラットの2年間がん原性試験（SN [redacted]088）で、高用量群の雄（30 mg/kg/日）及び雌（20 mg/kg/日）で、副腎皮質腫瘍（皮質細胞腺腫又は癌）及び副腎髄質腫瘍（良性及び悪性褐色細胞腫）の増加が認められた。

ラットでみられた副腎皮質腫瘍は、ポサコナゾールの投与によるステロイド合成阻害に起因すると考えられる[2.6.6.9.2.8 項]。副腎髄質腫瘍はカルシウムホメオスタシスの変動及びこれに伴う副腎髄質細胞の増生、あるいは重度のリン脂質症による呼吸障害により、結果的に褐色細胞腫の発現が誘発された可能性もある[2.6.6.9.2.9 項]。

リンパ節における組織球過形成

マウスの2回のがん原性試験（SN [redacted]089及び SN [redacted]028）の対照群を含む全群において発現頻度はおおむね用量依存的なリンパ節の肥大（腫瘤）を認めた。剖検では、内臓及び末梢のリンパ節の肥大が認められた。

病理組織学的変化として、リンパ節の過形成並びにリンパ節、脾臓及び骨髄（散発的）で、間質の固着組織球の肥大が認められた。肝臓では、クッパー細胞の肥大及び過形成が認められた。

C Confidential

組織球は楕円又は多角形ないしは細長い形であり、好酸性細胞質を中等度に含み、主に索状及び層状に融合して配列していた。核はやや多形性で、明瞭な核小体を欠いた。有糸分裂像は低頻度であった。電子顕微鏡検査では、一次及び二次リソソーム並びに核に真性染色質を含む大型の指状嵌入細胞がみられた。増殖性の細胞において、感染性因子又はリン脂質症の所見は認められなかった。免疫組織化学的検査で細胞質にリゾチームに対する中等度から強度の染色性が認められたことから、組織球を起源とする細胞であることが確認された。リンパ濾胞系に反応性は認められなかった。リンパ節でみられた本所見は、ラットに最長2年間（SN[redacted]074、SN[redacted]086、SN[redacted]076及びSN[redacted]088）、イヌに最長12ヵ月間（SN[redacted]075、SN[redacted]302及びSN[redacted]077）又はサルに1ヵ月間（SN[redacted]281）投与した試験では認められていない。

リンパ節の変化の発現パターンから、同変化は自然に回復する自然発生性の非腫瘍性変化であることが示唆された。発現頻度は用量依存的であったが、対照群の数例でも同変化が認められた。対照群、低及び中用量群の一部の動物では、同変化の回復が認められた。固着マクロファージを多く有する各種器官で影響が認められた。しかし、転移性の所見は認められなかった。

マウスでみられた固着組織球の自然発生性変化の発現頻度増加にポサコナゾールがどのような機序により関わるのかは不明であるが、証拠の重み付けから、このポサコナゾールの影響はマウスに特異的かつ非腫瘍性の変化であり、ヒトのリスク評価に懸念を持つものではないと考えられた。

<u>マウスにおける肝細胞腺腫</u>

高用量群のマウスでみられた肝臓の病理組織学的変化は、びまん性の肝細胞肥大、細胞の大小不同、核内封入体、再生性肝細胞過形成及び肝細胞腺腫であった。腺腫の低頻度の発現に伴って、変性性、炎症性及び増殖性の変化が発現したことは、この試験で用いた高用量が肝毒性を発現する用量であったことを示している。肝細胞腺腫の発現は、慢性的な肝毒性による持続的な増殖性刺激の結果と考えられる。肝細胞腺腫を含む肝腫瘍の増加は、他のアゾール系抗真菌薬でも報告されている[資料4.3: TX19] [資料4.3: TX20] [資料4.3: TX21]。ポサコナゾールの投与でみられた腫瘍は、死亡がみられる最大耐量を超える用量で認められた。肝臓はポサコナゾールを含むアゾール系抗真菌薬の毒性の標的臓器である。ポサコナゾールに変異原性はなく、2回目のがん原性試験の高用量群の雌における肝細胞腺腫の発現増加は、より長期間の曝露と、毒性の標的臓器における不耐用量での毒性影響の結果と考えられた。

認められた腫瘍の発現頻度は低く、同系統のマウスでは自然発生性にみられる腫瘍であり[資料4.3: TX22]、良性であった。30 mg/kg/日群に本薬の投与に関連した腫瘍はみられず、同用量でのポサコナゾールの曝露量は臨床曝露量の2.8倍に相当した。

<u>生殖発生毒性</u>

雄には最大180 mg/kg/日、雌には最大45 mg/kg/日を投与したラットの受胎能及び着床までの初

C Confidential

期胚発生に関する試験（SN[redacted]185及び SN[redacted]085）において、受胎能及び着床までの初期胚発生への影響はみられなかった。同用量における雄及び雌ラットの曝露量は、臨床曝露量のそれぞれ1.1及び1.5倍に相当した。

ラットの胚・胎児発生に関する試験（SN[redacted]071）において、27 mg/kg/日で骨格変異（波状肋骨、局所的肋骨肥厚、過剰肋骨及び頸椎体又は基節骨の未骨化）及び奇形（肋骨欠損及び頭蓋奇形）が認められた。無毒性量は9 mg/kg/日であった。同用量における雌ラットの推定曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験（SN[redacted]072）では、40及び80 mg/kg/日で母動物の体重増加量及び胎児数の減少あるいは吸収胚及び骨格変異［主に胸骨分節の不完全骨化及び過剰肋骨（両側）］の増加が認められた。無毒性量は20 mg/kg/日であった。ウサギにおいて奇形は認められなかった。同用量における雌ウサギの曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（SN[redacted]266）では、18 mg/kg/日以上の用量で、難産、妊娠期間の延長、出生児数の減少及び出生児生存率の低下が認められた。無毒性量は6 mg/kg/日であった。F_1出生児において、身体的及び機能的発達の各種指標並びに行動学的反応にポサコナゾールの投与による変化は認められなかった。同用量における雌ラットの推定曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

ポサコナゾールの幼若動物を用いた経口投与毒性試験として、幼若ラットにおける包括的な一般毒性試験（SN[redacted]193）（生後7～91日の投与、6週間の休薬期間）及び目的を絞った幼若イヌの試験（SN[redacted]194）（生後4日～9ヵ月の投与、3ヵ月間の休薬期間）を実施した。幼若ラットを用いた試験（SN[redacted]193）では、成熟ラットで認められたのと同様の複数の病理組織学的変化がみられ、無毒性量は1 mg/kg/日と考えられた。同用量における幼若ラットの推定曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

幼若イヌを用いた経口投与試験（投与期間：生後4日～9ヵ月）（SN[redacted]194）では、成熟イヌ（投与開始時：4～6ヵ月齢又は11～15ヵ月齢の2試験）でみられた神経系のリン脂質症について検討することを目的とした。その結果、ポサコナゾールに関連する新たな毒性所見は認められなかった。成熟イヌでみられた神経系のリン脂質症と同様に、幼若イヌの中脳及び Auerbach 神経叢に神経系のリン脂質症がみられたが、いずれの投薬群においても運動、感覚及び自律神経系への影響は認められなかった。本試験では、体重の減少とともに複数の病理組織学的変化がみられたが、ポサコナゾールの既存の試験成績と同様の変化であり、無毒性量は15 mg/kg/日と特定された。同用量における曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

ポサコナゾール静注用溶液を用いて、離乳前の幼若イヌを用いた試験（TT#[redacted]-9018）を実施した。ポサコナゾールの10 mg/kg/日を幼若イヌ（雌雄各8匹）の生後14日から生後56日まで約6週間、1日1回静脈内投与し、投与終了後に5ヵ月間の休薬期間を設けた。この幼若イヌの試験で、ポサコナゾールあるいはアゾール系抗真菌薬で知られている所見のほかに、側脳室の拡大（拡張）がみられた。側脳室の変化は、投与後の検査で8例中5例にみられ、媒体又はプラセボ処方群ではみられなかったことから、静注用溶液の投与に関連する可能性は高いと考えられた。5ヵ月間の休薬後の検査では、側脳室の組織形態学的な拡張がプラセボ処方群、媒体対照群及び静注用溶液投

Confidential

与群とで同様の発現頻度で認められ、このことは同所見の回復性を示していると考えられた。脳室拡張が認められた幼若イヌに神経学的又は行動学的異常はみられず、脳の実質周囲及び側脳室の上衣細胞に病理組織学的変化も認められなかった。この幼若イヌでのポサコナゾールの曝露量は、臨床曝露量の3.2倍に相当した。幼若イヌへの投与時期は、ヒトのおおむね3ヵ月齢から2歳の発達時期に相当していた。

追加試験として、幼若イヌ（投与開始時10週齢）を用いた静脈内投与試験（TT #[redacted]-1001）を実施した。幼若イヌへの投与時期は、ヒトのおおむね2～17歳の発達時期に相当する。投与期間中の磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）検査で側脳室、第3及び第4脳室に対照群との差異は認められず、同様の結果は投与期間終了後の剖検及び病理組織学的検査でも確認された。

加えて、側脳室の拡張は、静注用溶液を用いた成熟サルの1ヵ月間投与試験（SN [redacted]110）又は成熟イヌの3ヵ月間投与試験（TT #[redacted]-1062）ではみられず、幼若イヌの静脈内投与試験における曝露量を超える曝露で最長1年間経口投与した成熟イヌの試験（SN [redacted]302）でも認められなかった。現時点では、これらの成績から静注用溶液の2歳以下の小児への投与を推奨することはできない。

局所刺激性

臨床で用いるポサコナゾール静注用溶液を用い、ウサギに単回投与した局所刺激性試験を2試験（各種投与による試験及び静脈内点滴投与試験）実施した。

局所刺激性試験（SN[redacted]007）では、ウサギに静注用溶液（2.4 mg/mL、5%ブドウ糖溶液で希釈、臨床投与濃度は1～2 mg/mL）を臨床適用経路である静脈内（0.5 mL）、誤って適用される可能性がある筋肉内（0.5 mL）、動脈内（0.5 mL）又は静脈周囲（0.2 mL）に急速投与した。静脈内点滴投与試験（SN[redacted]474）では、ウサギに1 mL を0.25、0.5、1又は2時間かけて静脈内に点滴投与した。

これらの試験結果より、静注用溶液の忍容性は良好で、ポサコナゾールの投与に関連する刺激性変化は認められなかった。

ポサコナゾール静注用溶液を用いた臨床試験の結果、ポサコナゾール静注用溶液300 mg の注入時間90分間の中心静脈からの反復投与は忍容性があると考えられた。中心静脈投与が利用できない場合には、注入時間30分間の末梢静脈からの単回投与は忍容可能と考えるが、同一部位での末梢静脈内からの反復投与は、血栓性静脈炎のリスクが高まることがあることを添付文書で注意喚起することが必要と考えた[2.5.5.4.1 項]。

免疫毒性

リンパ節の変化がマウスでのみ認められたため、マウスにポサコナゾールを1又は3ヵ月間投与し、2つの機能検査［抗体産生細胞数及び NK 細胞活性］及びイムノフェノタイピングの試験を実施した。

抗体産生細胞数の検査では、T 細胞依存性抗原（ヒツジ赤血球）を用い、マクロファージ（抗

C Confidential

原提示)、T 細胞（T 細胞依存性抗原）及び B 細胞（抗体産生）の機能を検査した。NK 細胞活性の検査では、脾臓から単離した NK 細胞の機能を検査した。

30及び90 mg/kg/日群で抗体産生細胞の軽度な減少及び NK 細胞活性の軽度な増加が認められたが、10 mg/kg/日群では変化は認められなかった。マウスに10 mg/kg/日を投与したときの曝露量は、臨床曝露量の1.1倍に相当した。1ヵ月間の休薬期間終了時に、免疫機能に変化は認められず、免疫機能に対しポサコナゾールは永続的な影響を及ぼさないことが示された。

末梢血及び脾臓について、イムノフェノタイピングを実施した。30及び90 mg/kg/日群で、末梢血のリンパ球数のごく軽度の増加が、脾臓のリンパ球数のごく軽度の減少及び単球数のごく軽度の増加が認められた。1ヵ月間の休薬終了後、末梢血の細胞に変化は認められず、90 mg/kg/日群で脾臓リンパ球サブセットの1つにごく軽度の増加が認められたのみであった。

ポサコナゾールの免疫毒性試験でみられた免疫系パラメータにおける変化はごく軽度かつ回復性であり、マウスの固着組織球に対する影響は免疫機能に関与していないことが示された。

光毒性

ポサコナゾールの紫外線・可視光領域の吸収波長を測定した結果、紫外線 A 又は可視光領域の吸収は認められなかった[2.3.S.1.3.3 項]。また、海外での承認（2005年10月）以降、2016年10月までの約11年間（約30万人に投与）で、光線過敏性反応の副作用が3例に報告されており、重篤症例は1例のみであった。

これらのことから、全身適用薬であるポサコナゾールの光毒性の懸念については、臨床上のリスクはほとんどないと考えられた。

不純物の安全性確認

ポサコナゾールの原薬で規格設定した不純物(対掌体を除く)のうち 、不純物A*、不純物B* 、不純物C* 及び 不純物D* については、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号）に示された安全性確認が必要となる閾値を超える規格値を設定した。

不純物A* 、 不純物B* 及び 不純物C* については、規格値以上の不純物を含む原薬を用いて実施したラット及びイヌの 1 ヵ月間反復投与毒性試験（SN[redacted]074 及び SN[redacted]075）の結果と、同原薬を用いて実施した遺伝毒性試験[復帰突然変異試験（SN[redacted]026）、染色体異常試験（SN[redacted]049）突然変異試験（SN[redacted]082）及びマウス小核試験（SN[redacted]083）]の結果（いずれも陰性）から、その安全性が確認されている[2.6.7.4 項]。[redacted]で 不純物C* と[redacted] 不純物D* は、[redacted]。

市販予定の新錠剤及び静注用溶液のそれぞれに含まれるポサコナゾール由来の個々の不純物は、いずれも「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（平成15年6月24日医薬審発第0624001号）に示された安全性確認の必要な閾値以下である。

C Confidential

2.6.6.2　　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　　マウスの単回経口投与毒性試験（原薬）

[資料4.2.3.1.1: SN[redacted]021] 評価資料

ポサコナゾール（原薬）をマウスに単回経口投与した後、14日間観察して急性毒性を評価した[2.6.7.5 項]。

CD-1マウスに、ポサコナゾールを雄（各群5匹）には0［0.4%メチルセルロース（MC）］、2000、2500、3000、3500、4000及び5000 mg/kg の用量で、雌（各群5匹）には0、250、500、1000、1500、2000、3500及び5000 mg/kg の用量で投与した。

2000、2500、3000、3500及び5000 mg/kg 群のそれぞれ雌1例、雄1例、雄2例、雌3例及び雄3例と雌4例が死亡した。

本薬の投与に関連した一般状態の変化、並びに体重及び摂餌量への影響は認められなかった。剖検では、肺に顕著な変化が認められ、2000、3500及び5000 mg/kg 群の雌並びに5000 mg/kg 群の雄でびまん性うっ血が認められた。また、3500及び5000 mg/kg 群の雌及び5000 mg/kg 群の雄で肺のびまん性水腫が認められた。

本試験における概略の致死量は、雄で2500 mg/kg、雌で2000 mg/kg であった。

2.6.6.2.2　　マウスの単回静脈内投与毒性試験（原薬）

[資料4.2.3.1.2: SN[redacted]022] 評価資料

ポサコナゾール（原薬）をマウスに単回静脈内投与した後、14日間観察して急性毒性を評価した[2.6.7.5 項]。

CD-1マウス（各群雌雄各5匹）にポサコナゾールを0（生理食塩水）0［(ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HPβCD)］、15（雌のみ）、20、22.5（雄のみ）、25、30、35、40、45及び50 mg/kg の用量（投与容量：10、10、3、4、4.5、5、6、7、8、9及び10 mL/kg）で投与した。

20、25、30、35、40、45及び50 mg/kg 群のそれぞれ雌1例、雄2例と雌3例、雄5例と雌3例、雌雄各4例、雌雄各5例、雄5例と雌4例及び雌雄各5例が死亡した。

試験期間中の観察において、一般状態、体重及び目視による摂餌量に本薬の投与に関連した変化は認められなかった。剖検では、20、25、30、35、40、45及び50 mg/kg 群で、肺のびまん性うっ血が認められ、びまん性水腫を伴う例もみられた。35、40、45及び50 mg/kg 群の各群1～3例で、肝臓のうっ血が認められた。25及び40 mg/kg 群の雄各1例で鼻孔から泡沫状の漿液性浸出物が認められた。

本試験における概略の致死量は、雄で25 mg/kg、雌で20 mg/kg であった。

2.6.6.2.3　　マウスの単回静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.1.3: SN[redacted]110] 評価資料

ポサコナゾール（静注用懸濁液）をマウスに単回静脈内投与した後、14日間観察して急性毒性

C Confidential

を評価した[2.6.7.5 項]。

CD-1マウス（各群雌雄各5匹）にポサコナゾールを0（5%ブドウ糖溶液）、0（5%ブドウ糖溶液）、11.5、23、34.7及び90 mg/kg の用量（投与容量：4.5、9.0、1.5、3.0、4.5及び9.0 mL/kg）で投与した。

計画剖検時まで全例が生存した。

一般状態、体重及び体重増加量に本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

本試験における概略の致死量は、雌雄ともに90 mg/kg 超であった。

2.6.6.2.4　　ラットの単回経口投与毒性試験（原薬）

[資料4.2.3.1.4: SN[redacted]019] 評価資料

ポサコナゾール（原薬）をラットに単回経口投与した後、14日間観察して急性毒性を評価した[2.6.7.5 項]。

SD ラットに、ポサコナゾールを雄（各群5匹）には0（0.4%MC）、5000及び5000 mg/kg の用量（投与容量：62.5、62.5及び33.3 mL/kg）で、雌（各群5匹）には0、4000、4500及び5000 mg/kg の用量（投与容量：62.5、50、56.25及び62.5 mL/kg）で投与した。

4000、4500及び5000 mg/kg 群の雌1例、雌2例及び雄1例が死亡した。死亡した5000 mg/kg 群の雄1例については、投与液の誤嚥によるものであった。

一般状態の変化として、5000 mg/kg を33.3 mL/kg の容量で投与した群を除く、すべての群で、投与中又は直後に投与液の吐出又は流出が認められた。投与液の吐出には2つの原因が考えられ、投与前に絶食させていないこと、及びポサコナゾールの5000 mg/kg 投与の際に大容量（62.5 mL/kg）の投与液を用いたことがあった。5000 mg/kg 群の1例で紅涙（右眼）が認められた。対照群と比較して、体重増加量の軽度の減少が5000 mg/kg 群（投与容量：62.5 mL/kg）の雄で試験1日から8日の間、5000 mg/kg 群（投与容量：33.3 mL/kg）の雄で試験9日から15日の間に認められた。これ以外の本薬の投与群の体重増加量はおおむね対照群と同様であった。摂餌量に本薬の投与に関連した変化は認められなかった。毒性標的器官を示す剖検所見は認められなかった。剖検所見として、4000、4500及び5000 mg/kg 群（投与容量：62.5 mL/kg）の各1又は2例で、びまん性肺水腫、ガス貯留による腸管拡張、紅涙、腹部あるいは鼻孔の硬皮様物質、若しくは肛門周囲の汚れ（黄色）が認められた。

本試験における概略の致死量は、雄で5000 mg/kg 超（投与容量：33.3 mL/kg）、雌で4000 mg/kg であった。

2.6.6.2.5　　ラットの単回静脈内投与毒性試験（原薬）

[資料4.2.3.1.5: SN[redacted]020] 評価資料

ポサコナゾール（原薬）をラットに単回静脈内投与した後、14日間観察して急性毒性を評価した[2.6.7.5 項]。

Confidential

SD ラット（各群雌雄各5匹）にポサコナゾールを0（生理食塩液）、0（HPβCD）、20、25、27.5、30、35、40及び45 mg/kg の用量（投与容量：10、10、4、5、5.5、6、7、8及び9.0 mL/kg）で投与した。

25 mg/kg 群の雌雄各1例、27.5 mg/kg 群の雌1例及び30 mg/kg 以上の群の雌雄全例が死亡した。

一般状態の変化として、35 mg/kg 以上の群で、過呼吸、不規則呼吸数、鼻孔から泡沫物（赤色様）あるいは平伏が認められた。一般状態の変化は、おおむね投与後15分以内に発現し、投与後1時間以上持続してみられることはなかった。20、25及び27.5 mg/kg 群の雄で1週目に、体重増加量の中等度の減少が認められた。30 mg/kg 以上の群で全例が死亡したため、体重推移を評価することはできなかった。摂餌量に本薬の投与に関連する変化は認められなかった。剖検所見として、25及び27.5 mg/kg 群の1又は2例並びに30 mg/kg 以上の群の全例で肺のびまん性うっ血あるいは水腫が認められた。27.5、30及び35 mg/kg 群の各1例並びに45 mg/kg 群の3例で肝臓のうっ血が認められた。また、27.5、30及び35 mg/kg 群の各1例並びに40 mg/kg 群の2例で鼻孔から泡沫状の漿液性滲出物が認められた。

本試験における概略の致死量は、雌雄ともに25 mg/kg であった。

2.6.6.2.6　　ラットの単回静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.1.6: SN[redacted]109] 評価資料

ポサコナゾール（静注用懸濁液）をラットに単回静脈内投与した後、14日間観察して毒性を評価した[2.6.7.5 項]。

SD ラット（各群雌雄各5匹）にポサコナゾールを0（5%ブドウ糖溶液）、0（5%ブドウ糖溶液）、15、30、45及び90 mg/kg の用量（投与容量：4.5、9.0、1.5、3.0、4.5及び9.0 mL/kg）で投与した。

計画剖検時まで全例が生存した。

一般状態、体重及び体重増加量に本薬の投与に関連する変化は認められなかった。

本試験における概略の致死量は、雌雄ともに90 mg/kg 超であった。

2.6.6.2.7　　イヌの単回経口投与毒性試験（原薬）

[資料4.2.3.1.7: SN[redacted]023] 評価資料

ポサコナゾール（原薬）をイヌ（ビーグル）に単回経口投与した後、14日間観察して急性毒性を評価した[2.6.7.5 項]。

イヌ（各群雌雄各1匹）にポサコナゾールを240、480、960及び2000 mg/kg の用量で投与した。

投与及び観察期間中、全例が生存した。

一般状態の変化として、480（雌）、960あるいは2000 mg/kg 群で嘔吐（餌又は赤色物混入）、軟便（緑色又は赤色物混入を含む）、粘液便（赤色物混入を含む）、糞便減少、無便、黒色便、糞尿トレイ中に緑色滴、あるいは円背位が認められた。全般的に、480、960及び2000 mg/kg 群で1週目の体重が用量依存的に減少した。2週目の体重は、1週目終了時の体重と同様であった。摂餌量

C Confidential

についても、480（雌）、960及び2000 mg/kg 群で、1週目に用量依存的な減少が認められた。2週目の摂餌量は試験開始前の値と同様であった。

本試験における概略の致死量は、雌雄ともに2000 mg/kg 超であった。

2.6.6.2.8　　サルの単回静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.1.8: SN[redacted]111] 評価資料

ポサコナゾール（静注用懸濁液）をサルに単回急速静脈内投与した後、14日間観察して急性毒性を評価した[2.6.7.5 項]。

カニクイザル（各群雌雄各1匹）にポサコナゾールを23、40、60及び100 mg/kg の用量（投与容量：3、4、6及び10 mL/kg）で投与した。

本薬の投与に関連した死亡は認められなかった。

一般状態及び体重に本薬の投与に関連する変化は認められなかった。

本試験における概略の致死量は、雌雄ともに100 mg/kg 超であった。

2.6.6.3　　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）

[資料4.2.3.2.1: SN[redacted]074] 評価資料

本試験では、ポサコナゾール（原薬）をラットに1ヵ月間強制経口投与した際の毒性を評価した[2.6.7.7.1 項]。

6週齢の SD ラット（各群雌雄各10又は20匹）にポサコナゾールを0（0.4% MC）、15、45、90及び180 mg/kg/日の用量で、1日1回、1ヵ月間強制経口投与した。対照群の雌雄各10匹並びに180 mg/kg/日群の雄10匹及び雌5匹を投与終了後に4週間休薬させた。

投与1及び30日において、15及び45 mg/kg/日群の血漿中ポサコナゾール濃度は用量に依存して増加したが、45 mg/kg/日より高い用量では実質的な増加はみられなかった。投与30日に、全投薬群の雌及び180 mg/kg/日群の雄でポサコナゾールの蓄積がみられた。

本薬の投与に関連した死亡が、45 mg/kg/日の雌2例及び180 mg/kg/日群の雌5例で認められた。死亡と関連した一般状態の変化として、平伏、努力性呼吸、冷触感、泌尿生殖器の汚れ及び瀕死状態が認められた。死亡例の病理組織学的検査では、リン脂質症と一致する変化（組織球及びクッパー細胞の空胞化）が認められた。加えて、本薬の投与に関連した所見として、肝臓の単細胞壊死、副腎皮質の空胞変性及び肥大、腎皮質の尿細管上皮空胞化、顎下腺の細胞質空胞化、心筋炎並びに雌生殖器の変化（卵巣間質過形成、子宮筋層の萎縮並びに膣上皮の萎縮及び粘液分泌）が認められた。

生存例では、一般状態の変化は主に45及び180 mg/kg/日群の雌でみられ、摂餌量の軽度の減少及び個別体重の減少、糞便減少又は無便、冷触感、着色鼻汁並びに泌尿生殖器の汚れが認められた。90及び180 mg/kg/日群の雌では摂餌量の減少が認められた。45及び90 mg/kg/日群の雄1例で粘

C Confidential

液便が認められた。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のパラメータにおいて、臨床的には意義の小さい変化が、全投薬群、特に45、90及び180 mg/kg/日群の雌雄でみられた。血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン及び平均赤血球血色素濃度（MCHC）の減少並びに網状赤血球数、平均赤血球容積（MCV）及び平均赤血球ヘモグロビン（MCH）の増加が認められた。血液生化学的検査では、総タンパク、トリグリセリド、カリウム及びクロールの減少並びにコレステロール及びナトリウムの増加が認められた。尿検査では、尿量及びカルシウム排泄の増加並びに尿浸透圧の低下が認められた。休薬期間中に、すべての臨床検査値は、MCV 及び MCH を除き、対照の範囲に回復した。

病理組織学的変化は全投薬群で認められたが、ポサコナゾールの15 mg/kg/日群でみられた変化の発現頻度あるいは程度は、45、90及び180 mg/kg/日群で認められた変化よりも低かった。45、90及び180 mg/kg/日群における変化は用量に依存したものではなく、45 mg/kg/日より高い用量で血漿中ポサコナゾール濃度の実質的な増加が認められなかったことに一致していた。心筋炎を除き、各投薬群における病理組織学的変化の程度あるいは発現数は雌で高く、また、投与30日の血漿中ポサコナゾール濃度は雌の方が高値であった。全投薬群における毒性標的器官は、副腎、リンパ系器官、肺、顎下腺、心臓及び雌生殖器であった。さらに、45、90及び180 mg/kg/日群では、肝臓及び腎臓も標的器官であった。

リンパ系器官及び肺における変化並びに肝臓における一部の変化は、リン脂質症と一致していた。副腎では、副腎皮質肥大及び細胞質空胞変性に起因した変化が観察された。腎皮質上皮及び顎下腺で細胞質空胞化が認められた。投薬群の雄で心筋炎の発現頻度あるいは程度の増強が認められた。雌生殖器では、卵巣間質過形成、子宮筋層萎縮及び性周期の延長又は消失が認められた。4週間の休薬終了後も、リンパ系器官、副腎及び肺において、ごく軽度の変化がみられた。

ポサコナゾールを15 mg/kg/日の用量で4週間連日投与した結果、良好な忍容性が認められたが、無毒性量は特定されなかった。

2.6.6.3.2　　ラットの6ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）

[資料4.2.3.2.2: SN[redacted]076] 評価資料

本試験では、ポサコナゾール（原薬）をラットに6ヵ月間強制経口投与した際の毒性を評価した[2.6.7.7.2 項]。

6週齢の SD ラット（各群雌雄各15又は25匹）にポサコナゾールを0（0.4% MC）、5、15及び45 mg/kg/日の用量で、約6ヵ月間1日1回強制経口投与した。対照群及び高用量（45 mg/kg/日）群から無作為に各群雌雄各10匹を選択し、投与終了後に8週間休薬させた。

5～45 mg/kg/日群において、ポサコナゾールの血漿中濃度は用量依存的に増加した。45 mg/kg/日群における投与1日の血漿中濃度は雄と比べて雌でわずかに高かった。投与177日の雌の血漿中濃度はすべての用量で雄の約2倍であった。反復投与により血漿におけるポサコナゾールの蓄積が認められ、累積係数は雄で1.2～2.7、雌で2.3～4.4であり、ラットにおけるポサコナゾールの長

Confidential

い終末相半減期と一致していた。

死亡が45 mg/kg/日群の雌3例でみられた。これらの死因は特定されなかったが、本薬の投与に関連すると推察された。これらの雌において、摂餌量のごく軽度から重度の減少、糞便減少／無便、泌尿生殖器の汚れあるいは体重のごく軽度から重度の減少が認められた。これらのラットのうち2例において、偶発的な腎臓変化（軽度から重度の水腎症又は中等度の腎盂腎炎）が認められ、死亡に関連した可能性があった。3例目の動物には結腸充満が認められた。

15及び45 mg/kg/日群において、糞便減少／無便、冷触感及び泌尿生殖器の汚れが観察され、一部の例で摂餌量及び体重の減少が散発的に認められた。8週間の休薬期間中、毒性学的に意義のある一般状態の変化は観察されなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のパラメータにおいて、臨床的意義の小さな変化が認められた。これらの変化は、投与期間中の様々な間隔で、1群以上の投薬群の雄あるいは雌で認められた。血液学的検査において、赤血球のごく軽度の減少並びに網状赤血球百分率及びMCV の増加が認められた。血液生化学的検査において、カリウム、クロール及びトリグリセリドの減少並びにコレステロールの増加が認められた。尿検査において、尿量、カルシウム及びリン排泄の増加並びに尿浸透圧及び pH の低下が認められた。8週間の休薬終了時に、45 mg/kg/日群のすべての臨床検査値は対照群と同様の値又は対照群に近い値であり、可逆的な変化であったことが示された。

15 及び45 mg/kg/日群の雌雄で心臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。しかしながら、この所見に関連する病理組織学的変化は認められなかった。

5 mg/kg/日群における病理組織学的変化は、副腎のごく軽度から軽度の空胞化、泡沫状肺胞マクロファージ、卵巣間質細胞の肥大・過形成及び好塩基性尿細管であった。15及び45 mg/kg/日群では、肝臓も標的器官であることが確認された。リンパ系器官は45 mg/kg/日群でのみ標的器官であった。全般的に、変化の発現頻度あるいは程度は雌の方が強く、定常状態における血漿中ポサコナゾール濃度が雌で高かったことと一致していた。肝臓（クッパー細胞の空胞化）、肺（泡沫状肺胞マクロファージ）及びリンパ系器官（泡沫状組織球）における変化は、リン脂質症と一致していた。副腎の変化は、副腎肥大及び細胞質空胞変性に起因していた。卵巣の変化として、間質細胞の肥大あるいは過形成が認められた。腎臓において、好塩基性尿細管及び尿細管の単細胞壊死が認められた。

8週間の休薬終了時に、45 mg/kg/日群で副腎、肺及び卵巣に病理組織学的変化は認められたが、6ヵ月間の投与終了時の剖検で認められた変化と比較して、発現頻度あるいは程度の減弱が認められた。このことから、病理組織学的変化は可逆的であることが示された。

5 mg/kg/日群で副腎に軽微な変化であるもののごく軽度から軽度の空胞化が認められたことから、無毒性量は特定できなかった。全投薬群における毒性標的器官は副腎であり、15あるいは45 mg/kg/日群において肝臓、肺、腎臓、卵巣及びリンパ系器官も標的器官であることが確認された。対照群と比較したときの絶対及び相対器官重量の増加に基づき、15及び45 mg/kg/日群で心臓も標的器官であることが確認された。

C Confidential

2.6.6.3.3　　ラットの1ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.2.3: SN[redacted]034] 評価資料

本試験では、ポサコナゾール（静注用懸濁液）をラットに1ヵ月間静脈内投与した後、1ヵ月間休薬させた際の毒性を評価した[2.6.7.6 項]。

SD ラットに、ポサコナゾールの静注用懸濁液を雄には0（5%ブドウ糖溶液対照群）、0（静注用懸濁液のプラセボ処方対照群）、4、8及び12 mg/kg/日、雌には0、0、2、4及び8 mg/kg/日の用量で投与し、毒性を評価した。ブドウ糖溶液対照群、プラセボ処方対照群及び高用量（雄の12 mg/kg/日及び雌の8 mg/kg/日）群の各群雌雄各5例について、投与終了後1ヵ月間休薬させた。

雌雄共通の用量（4及び8 mg/kg/日）群の投与0及び26日の血漿中ポサコナゾール濃度（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は、雄と比較して雌で約2倍であった。評価した用量範囲において、曝露量は用量依存的に増加した。最高濃度到達時間はおおむね投与後1～8時間の間であり、ポサコナゾールの分布したコンパートメントから緩徐に放出されていることが示唆された。投与26日の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は単回投与時の曝露量と比較して約2.5倍高く、中等度の蓄積が示された。

本試験において、本薬の投与による死亡は認められなかった。

投与4週に、ブドウ糖溶液対照群と比較して、8 mg/kg/日群の雌で体重及び体重増加量の増加が認められ、それぞれ約7%及び24%増加した。

8 mg/kg/日群の雌及び12 mg/kg/日群の雄で血清中コレステロールのごく軽度の増加が認められた。8及び12 mg/kg/日群の雄並びに4及び8 mg/kg/日群の雌で血清中ナトリウムのごく軽度の増加並びに血清中カリウム及びクロールのごく軽度の低下が認められた。8 mg/kg/日群の雌及び12 mg/kg/日群の雄で24時間尿の尿中総カルシウム排泄のごく軽度の増加が認められた。

8 mg/kg/日群の雌及び12 mg/kg/日群の雄で、肝臓及び腎臓重量の増加が認められた。8 mg/kg/日群の雌で子宮重量の減少が認められた。全投薬群で用量に依存した副腎重量の増加がみられ、副腎皮質細胞のごく軽度から中等度の空胞化と一致していた。副腎肥大が8及び12 mg/kg/日群の雄並びに8 mg/kg/日群の雌で認められた。8及び12 mg/kg/日群の雄並びに8 mg/kg/日群の雌で脾臓重量の増加が認められた。8 mg/kg/日群の雌1例で脾臓の肥大が認められた。

全投薬群において、投与部位の血管周囲単核細胞浸潤の頻度あるいは程度（ごく軽度から中等度）は対照群と比較して強かった。肝臓において、8及び12 mg/kg/日群の雄並びに8 mg/kg/日群の雌で軽度のマクロファージ浸潤が認められ、おおむねクッパー細胞のごく軽度から軽度の肥大を伴っていた。肺において、8 mg/kg/日群の雌及び12 mg/kg/日群の雄でごく軽度のマクロファージ浸潤が認められた。全投薬群の雄で腸間膜リンパ節の空胞化したマクロファージのごく軽度の増加が用量に依存して認められた。

評価したいずれのパラメータにおいても、ブドウ糖溶液対照群とプラセボ処方対照群との間に生物学的意義のある差は認められなかった。

本試験における標的器官／組織は、副腎皮質、投与部位、腎臓、肝臓、脾臓、肺、リンパ節及び子宮であった。病理組織学的変化に基づき、本試験条件下においてポサコナゾール（静注用懸濁液）の無毒性量は特定されなかった。すべての所見は、部分的な回復がみられた投与部位の変化を除き1ヵ月間の休薬期間で回復した。

C Confidential

2.6.6.3.4　　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.2.4: SN[redacted]421] 評価資料

本試験では、ポサコナゾール（静注用懸濁液）をラットに3ヵ月間急速静脈内投与した際の毒性を評価した[2.6.7.7.3 項]。

SD ラット（各群雌雄各10又は15匹）に、ポサコナゾールを雄には0（5%ブドウ糖溶液対照群）、0（プラセボ処方対照群）、10、20及び30 mg/kg/日、雌には0（5%ブドウ糖溶液対照群）、0（プラセボ処方対照群）、10、15及び20 mg/kg/日の用量で1日1回、3ヵ月間急速静脈内投与した際の毒性を評価した。

ポサコナゾールの血漿中濃度（曝露量）は、同用量において雄よりも雌の方が高く、性差が認められた。また、曝露量は用量依存的に増加し、反復投与により曝露量の蓄積が認められ、累積係数は雌で2.77～3.41、雄で2.39～2.81の範囲であった。

本薬の投与に関連した死亡が20 mg/kg/日群の雄1例及び雌3例並びに30 mg/kg/日群の雄4例でみられた。また、本薬の投与に関連した死亡が20 mg/kg/日の TK 群の雌1例及び30 mg/kg/日の TK 群の雄1例でもみられた。30 mg/kg/日群の死亡例（1例）では、本薬の投与による骨低形成に起因したと考えられる脛骨の骨折がみられたため、切迫屠殺した。他の死亡例の死因については、副腎皮質機能不全と考えられた。これらの死亡に関しては、副腎の機能不全の直接的な影響に加えて、副腎皮質ホルモン欠乏の二次的な影響も考えられ、外的ストレスに対して生理学的に反応することができなくなった可能性もある。

本薬の投与に関連した一般状態の変化として、全投薬群の雄で泌尿生殖器の汚れ及び着色鼻汁が認められた。30 mg/kg/日群の計画剖検前に死亡した雄1例で活動性低下も認められた。雌で認められた一般状態の変化として、全投薬群で着色鼻汁、10及び20 mg/kg/日群で泌尿生殖器の汚れが認められた。

30 mg/kg/日群の雄で、ブドウ糖溶液対照群と比較して、低体重及び体重増加量の減少（それぞれ-5.7%及び-10.6%）が認められた。全投薬群の雌で、体重増加（最大16.1%）及び体重増加量の増加（最大52.1%）が認められた。

全投薬群で、投与4～5あるいは12～13週目に、ヘマトクリット、赤血球数及びヘモグロビンのごく軽度から軽度の減少が認められた。全般的に、赤血球系パラメータは投与期間及び投与量に伴って減少した。投与4～5あるいは12～13週目に、全投薬群で MCV の軽度の増加及び網状赤血球数のごく軽度の増加がみられ、赤血球の再生が示唆された。また、投与4～5及び12～13週目に、30 mg/kg/日群の雄及び20 mg/kg/日群の雌で、血小板数のごく軽度の減少及び血小板容積のごく軽度の増加が認められた。投与4～5あるいは12～13週目に、全投薬群で好中球数のごく軽度の増加が認められた。本薬の投与に関連したすべての血液生化学的変化はごく軽度から軽度であった。投与4～5及び12～13週目に、30 mg/kg/日群の雄で血清中 AST のごく軽度の増加が認められた。AST の増加に伴う ALT の増加は認めらなかった。投与4～5あるいは12～13週目に、15及び20 mg/kg/日群の雌並びに30 mg/kg/日群の雄で血清中総ビリルビンのごく軽度の増加が認められた。投与4～5及び12～13週目に、全投薬群で総タンパクのごく軽度の減少が認められた。投与4～5及び12～13週目に、全投薬群で血清中コレステロールのごく軽度の増加が認められた。また、

Confidential

投与4～5及び12～13週目に、20及び30 mg/kg/日群の雄で血清中トリグリセリドのごく軽度から軽度の減少が認められた。全投薬群で、血清中カリウム及びクロールのごく軽度の減少が認められた。

全投薬群で、投与4～5、8～9あるいは12～13週目に、24時間尿の尿量のごく軽度から軽度の増加及び尿浸透圧の軽度から中等度の低下を伴い、尿中カルシウム及びリン排泄の軽度の増加が認められた。雌雄で、カルシウム排泄及び尿量はポサコナゾールの投与量に依存して軽度に増加した。全投薬群で、尿中アルドステロン、コルチコステロン、アルドステロン：クレアチニン比及びコルチコステロン：クレアチニン比の軽度から中等度の減少が認められた。尿中アルドステロン及びアルドステロン：クレアチニン比は、投与期間に依存して減少した。尿中副腎ホルモン量の減少は、アゾール系抗真菌薬のホルモン合成阻害と副腎における病理組織学的変化と一致していた。

本薬の投与に関連した器官重量の変化として、副腎、腎臓、脾臓及び胸腺（全投薬群の雌雄）、心臓（全投薬群の雄、15及び20 mg/kg/日群の雌）、肝臓及び肺（20及び30 mg/kg/日群の雄、全投薬群の雌）並びに卵巣（全投薬群の雌）の絶対及び相対重量の増加が認められた。また、全投薬群の雌で子宮の絶対及び相対重量の減少が認められた。

本薬の投与に関連した肉眼的変化として、副腎肥大、脾臓肥大及び肺の変色（黄褐色様の変色及び多巣性の黄褐色化）（全投薬群の雌雄）、腎臓肥大（全投薬群の雄）；肝臓肥大（20及び30 mg/kg/日群の雄、15及び20 mg/kg/日群の雌）、卵巣肥大（全投薬群の雌）；小腸パイエル板の肥大（20及び30 mg/kg/日群の雄、全投薬群の雌）、脛骨骨折（30 mg/kg/日群の雄1例）、心臓肥大（20 mg/kg/日群の雄1例）、腰下リンパ節肥大（30 mg/kg/日群の雄1例）、並びに小型の子宮（20 mg/kg/日群の雌）が認められた。

全投薬群で、片性又は雌雄の複数の組織において、本薬の投与に関連した病理組織学的変化が認められた。本薬の投与による直接的な影響と考えられている変化が副腎、骨、腎臓、肝臓、雌生殖器（卵巣、子宮及び膣）及び唾液腺にみられた。所見として、副腎のうっ血、副腎皮質の空胞変性、肥大あるいは萎縮（全投薬群の片性又は雌雄）、骨の低形成（20及び30 mg/kg/日群の雄、15及び20 mg/kg/日群の雌）、骨折（30 mg/kg/日群の雄1例）、骨端異形成（20 mg/kg/日群の雄1例及び30 mg/kg/日群の雄2例）、腎臓の近位尿細管の空胞化、限局性／多巣性の好塩基性尿細管及び多巣性尿細管拡張（全投薬群の雌雄）、腎臓の円柱（30 mg/kg/日群の雄）、肝臓の門脈周囲細胞肥大（20及び30 mg/kg/日群の雄、20 mg/kg/日群の雌）、卵巣の間質細胞空胞化及び黄体の過形成、子宮の萎縮、膣の粘液分泌（全投薬群の雌）、並びに唾液（顎下）腺の細胞質空胞化（全投薬群の雌雄）が認められた。

また、本薬の投与に関連する変化として、各種組織に空胞化したマクロファージの集簇が認められた。全投薬群の雌雄で同変化がみられた組織は、大腸、肝臓（クッパー細胞の空胞化及び過形成）、肺、リンパ節（顎下、腸間膜あるいは他の部位）、下垂体（ラトケ嚢）、小腸及び脾臓であった。胸腺では、全投薬群の雌並びに20及び30 mg/kg/日群の雄で同変化が認められた。骨髄では、全投薬群の雄及び20 mg/kg/日群の雌1例で同変化が認められた。

全投薬群の多くの組織に炎症による二次的変化が認められ、組織中の空胞化マクロファージの

C Confidential

変性を伴っていた。これらの二次的変化は、特定しない限り、全投薬群の片性又は雌雄で多数の組織に認められた。すなわち、骨髄の細胞過多、心臓の限局性／多巣性心筋炎及び線維化、投与部位の血管周囲炎症及び線維化、肺の間質性炎、腰下リンパ節の化膿性肉芽腫性の炎症（30 mg/kg/日群の雄1例）、リンパ節（顎下あるいは他の部位）のリンパ濾胞過形成（30 mg/kg/日群の雄、15及び20 mg/kg/日群の雌）、小腸パイエル板のリンパ濾胞過形成、並びに脾臓のうっ血及び髄外造血であった。心臓のごく軽度の限局性／多巣性心筋炎及び線維化は、ブドウ糖溶液対照群と比較してプラセボ処方対照群の雄で軽度に増加していた。

プラセボ処方対照群及びブドウ糖溶液対照群の雌雄各1例、30 mg/kg/日群の雄2例並びに20 mg/kg/日群の雌2例の脾臓を透過電子顕微鏡で検査した。脾臓における本薬の投与に関連した超微細構造的な変化として、細胞質リソソーム空胞内に無定形残屑及びリン脂質症の所見と一致したミエリン像を含有するマクロファージ数の増加が認められた。また、30 mg/kg/日群の雄2例で、リソソーム空胞内に不定形で電子密度の低い内容物を含有するマクロファージが少数観察された。

本試験において、無毒性量は特定されなかった。

2.6.6.3.5　　イヌの5日間経口投与毒性予備試験（原薬）

[資料4.2.3.2.5: SN[redacted]017] 参考資料

本試験では、イヌ（ビーグル）にポサコナゾールを120及び160 mg/kg/日の用量で5日間強制経口投与した際の忍容性を評価した。本試験結果に基づき、イヌを用いたポサコナゾールの1ヵ月間経口投与毒性試験（試験番号 SN[redacted]075）の高用量を設定した[2.6.7.7.4 項]。

10～12ヵ月齢のイヌ（各群雌雄各1匹）に、ポサコナゾール（0.4% MC 懸濁）を120及び160 mg/kg/日の用量で、1日1回5日間強制経口投与した後、4日間休薬させた。

試験期間中、死亡は認められなかった。一般状態の変化として観察された所見は胃腸管障害のみであり、嘔吐（餌様；被験物質様及び泡沫状あるいは赤色物混入；白色、黄色又は緑色）、粘液便（色調異常あるいは赤色物混入）、変色した糞便並びに糞便減少又は無便が認められた。摂餌量の重度の減少及び体重の軽度の減少が認められた。体重の軽度の減少及び糞便の変化（糞便減少又は無便）は、摂餌量の重度の減少に一致したものであった。

本試験結果より、1ヵ月間経口投与毒性試験の用量はすべて120 mg/kg/日未満に設定した。

2.6.6.3.6　　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）

[資料4.2.3.2.6: SN[redacted]075] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをイヌ（ビーグル）に1ヵ月間強制経口投与した際の毒性を評価した[2.6.7.7.4 項]。

イヌ（各群雌雄各3又は6匹）にポサコナゾールを0（0.4%MC）、6、15、45及び90 mg/kg/日の用量で、1日1回、1ヵ月間強制経口投与した。0 mg/kg/日群の雌雄各3匹及び45 mg/kg/日群の雄2匹と

Confidential

雌3匹は投与後8週間の休薬期間を置いた。

投与1、16及び28日において、6から45 mg/kg/日までの用量範囲で、血漿中ポサコナゾール濃度は用量依存的に増加した。45 mg/kg/日より高い用量では、投与28日における90 mg/kg/日群の雄の曝露量が45 mg/kg/日群よりも高かったことを除いて、曝露量の実質的な増加は認められなかった。全投薬群で、投与16及び28日に、投与1日と比較して血漿中ポサコナゾール濃度の経時的な増加が認められ、曝露量の蓄積が示唆された。45 mg/kg/日群の休薬例において、最終投与の後144時間後に血漿中濃度を測定した結果、5例中3例で低濃度（最大1.3 μg/mL）のポサコナゾールが検出され、144時間以降の測定時点では血漿中濃度は定量下限未満であった。試験期間中、血漿中濃度において、性差を示す一貫した変化は認められなかった。

45 mg/kg/日群の雄1例が死亡し、90 mg/kg/日群の雌1例は瀕死状態のため投与2週目に切迫屠殺した。これらの例では、一般状態の変化として、摂餌量減少又は無摂餌、体重減少、発声を伴う過呼吸、泌尿生殖器の汚れ、瀕死状態、冷触感、活動性低下、脱水、平伏及び流涎が観察された。90 mg/kg/日群で切迫屠殺された雌の屠殺直前の血液検査では、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加（脱水を示唆する所見）、血小板数の軽度の減少、グルコースの減少、肝・胆管の障害［ALT、AST、アルカリホスファターゼ（AP）及び乳酸デヒドロゲナーゼの増加］、タンパク量の変化［総タンパク、アルブミン及びアルブミン／グロブリン（A／G）比の減少］、電解質の変化（カルシウム、カリウム及びクロールの減少）が認められた。両動物における病理組織学的検査では、DIC の所見（血管炎、心臓及び骨髄の微小梗塞）、副腎皮質過形成及び細胞質空胞化の減少、腸管集合リンパ小節及び他のリンパ系器官におけるリンパ球系萎縮、リンパ球の減少並びにリン脂質症（組織球及びクッパー細胞の空胞化）が観察された。90 mg/kg/日群の雌では中等度の線維性出血性肺炎及び軽度の壊死性細気管支炎がみられ、45 mg/kg/日群の雄では重度の組織球性肺炎が認められた。

生存例においては、一般状態の変化は主に45及び90 mg/kg/日群でみられ、嘔吐、軟便、変色便／赤色物混入便、粘液便／泥状便及び下痢が観察された。摂餌量減少又は無摂餌に伴い、体重減少、糞便の減少／無便及び削痩も観察された。これら以外の一般状態の変化として、脱水、口臭、活動性低下、包皮からの黄赤色分泌物、努力性呼吸、ラ音、流涎、眼分泌物、跛行、異常歩行及び腫脹並びに頸部又は肢掌部に開放創及び痂疲が認められた。45及び90 mg/kg/日群のほとんどの例で、粘膜表面（口腔あるいは陰茎）に点状あるいは斑状出血がみられ、45 mg/kg/日群の雌で外陰部及び肛門の皮膚並びに結膜の赤色化が認められた。

胸部誘導での心電図では、45及び90 mg/kg/日群でのみ変化がみられ、QT 間隔の延長、T 波逆転、STj 点降下、深い陰性 T 波及び U 波振幅の増加が認められた。投与3及び4週目に一部の例でみられた血清中カリウムの減少が、投与3及び5週目に45及び90 mg/kg/日群の一部の例で認められた心電図での変化に関連していた可能性がある。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、45及び90 mg/kg/日群の生存例で、フィブリン体分解物の増加、血小板数の中等度の減少、ALT、AP、AST、乳酸デヒドロゲナーゼ及びトリグリセリドの増加、並びにカリウム、クロール、アルブミン、総タンパク、カルシウム及びコレステロールの減少が認められた。尿検査では、15、45及び90 mg/kg/日群で、本薬の投与に関連する変化と

C Confidential

して、尿量増加、カルシウム排泄の増加及び浸透圧の低下が認められた。8週間の休薬後、全パラメータは対照群と同様であった。

45及び90 mg/kg/日群の全生存例で、投与1～3週目に本薬の投与に関連した一般状態の変化がみられたが、投与を継続したにもかかわらず投与4及び5週目には症状の改善が認められた。一般状態の回復傾向、摂餌量及び体重の回復、心電図所見の正常化傾向、並びに多くの臨床検査値の正常範囲内への回復がみられた。

病理組織学的検査では、45及び90 mg/kg/日群で、DIC、副腎皮質の変化及びリンパ系器官の萎縮を示す所見が認められた。全投薬群でリン脂質症と一致する所見がみられ、脾臓、リンパ節及び腸管集合リンパ小節の空胞化組織球、並びに肺に泡沫状マクロファージが観察された。また、45及び90 mg/kg/日群で、腎皮質の好塩基性尿細管、骨髄の顆粒球過形成及び心筋炎（雄のみ）が認められた。45及び90 mg/kg/日群の雄生殖器における変化として、精細胞の巨細胞の発現、限局性精細管萎縮及び前立腺の低形成／萎縮が観察された。8週間休薬後の病理組織学的検査では、投薬例で精細胞の巨細胞の発現頻度増加及び前立腺の低形成／萎縮がみられたことを除き、45 mg/kg/日群で継続して認められる変化はなかった。

以上、全投薬群の肺及びリンパ系器官でリン脂質症と一致する所見が認められたことから、本試験における無毒性量は特定されなかった。これらの所見はヒトでのリスクを評価する上で、重要な変化ではないと考えられた。45及び90 mg/kg/日群で、DIC に関連する所見並びに副腎、心臓、腎臓、腸管、骨髄、前立腺、精巣及び血清中酵素活性の変化が認められ、これらはヒトでのリスクを評価する上で、意義がある所見と考えられた。6及び15 mg/kg/日群でリン脂質症が認められたこと以外には、15 mg/kg/日群で毒性変化は認められなかった。

2.6.6.3.7　　イヌの低用量1ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）

[資料4.2.3.2.7: SN[redacted]218] 評価資料

本試験は、ポサコナゾールをイヌ（ビーグル）に1ヵ月間強制経口投与した際の毒性を評価することを目的として実施した[2.6.7.7.5 項]。

17～19ヵ月齢のイヌ（各群雌雄各3匹）にポサコナゾールを0（0.4%MC）、0.3、1、3及び6 mg/kg/日の用量で1日1回、1ヵ月間強制経口投与した。

投与1日において、0.3及び1 mg/kg/日群で、血漿中ポサコナゾール濃度は定量できなかった。投与28日においても、0.3 mg/kg/日群の血漿中濃度は定量できなかった。投与1日及び28日において、3及び6 mg/kg/日群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は用量依存的に増加した。また、投与28日の1 mg/kg/日群の C_{max} は定量可能であったが、3 mg/kg/日群と比較して低濃度であり、28日の1 mg/kg/日群の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は算出できなかった。3及び6 mg/kg/日群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、反復投与により約3倍増加した。血漿中濃度に一貫した性差は認められなかった。

投与期間中、死亡は認められなかった。一般状態、体重、摂餌量、獣医学的/理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び器官重量において、本薬の投与に関連する変化は認められなかった。尿検査では、0.3、1及び3 mg/kg/日群のそれぞれ雌2例、雌1例及び雌1例並びに6 mg/kg/

Confidential

日群の全例で、尿中カルシウム排泄のごく軽度の増加が認められた。3及び6 mg/kg/日群の雌雄で、限局性の肺胞マクロファージ浸潤の発現頻度又は程度の増強が認められた。3及び6 mg/kg/日群の雄あるいは雌で、リンパ系器官において空胞化した組織球が認められた。空胞化した組織球の所見は他の試験で認められたものと類似しており、リン脂質症を示唆する変化である。

ごく軽度の尿中カルシウム排泄増加が全投薬群の雌に認められたことから、雌における無毒性量は特定されなかった。リン脂質症に関する無影響量は1 mg/kg/日と特定された。

2.6.6.3.8　　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）

[資料4.2.3.2.8: SN[redacted]077] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをイヌ（ビーグル）に6ヵ月間強制経口投与した際の毒性を評価した[2.6.7.7.6 項]。

若齢の成熟イヌ（各群雌雄各4匹）にポサコナゾールを0（0.4%MC）、3、10及び30 mg/kg/日の用量で、1日1回、6ヵ月間強制経口投与した。

投与1日における血漿中ポサコナゾール濃度は、3 mg/kg/日群で概して低値又は定量下限より低かった。10及び30 mg/kg/日群の全測定時点で血漿中濃度が定量された。投与178日（投与26週目）では、全投薬群の全測定時点で血漿中濃度が定量され、投与1日の値より高かった。投与1及び178日（投与26週目）において、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,hr}$は用量依存的に増加したが、10 mg/kg/日と30 mg/kg/日の間では用量比を下回って増加した。累積係数は約4（10及び30 mg/kg/日の用量）であり、イヌでみられた長い終末相半減期（約60時間）と一致している。血漿中濃度に性差を示唆する一貫したパターンは認められなかった。

投与12日に、30 mg/kg/日群の雌雄各1例を瀕死状態のため、切迫屠殺した。また、投与15日に、10 mg/kg/日群の雌1例が死亡した。投与2週において、これらの死亡例の摂餌量は中等度から重度の減少がみられた。10 mg/kg/日群の死亡例では、体重が約14%減少した。一般状態では、本薬の投与に関連した変化として、嘔吐、糞便の異常（赤色便を含む）、活動性低下、脱水、流涎、虚脱、口腔粘膜の潰瘍、扁桃腺腫脹、陰茎からの赤黄色分泌物、趾間腫脹あるいは体温上昇［103.1°F～106.4°F（39.5℃～41.3℃）］が観察された。死亡例の血液学的検査では、軽度から重度の総白血球数の減少、リンパ球及び好中球の増加、桿状核球、後骨髄球あるいは骨髄球の増加、血小板の減少、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、フィブリン分解産物の増加、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数の増加がみられた。加えて、巨大血小板、核濃縮、Döhle 小体あるいは好中球の細胞質好塩基性化及び空胞化が認められた。死亡例の血液生化学的検査では、軽度から重度のグルコースの減少、血中尿素窒素、クレアチニン、AST、ALT、AP、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド及びグロブリンの増加、A/G 比、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウムあるいはリンの減少がみられた。死亡例の剖検及び病理組織学的検査では、血管炎あるいは血栓症を特徴とする不規則に分布した全身性の血管傷害が認められた。胸腺、脾臓、リンパ節を含むリンパ組織にごく軽度から重度の萎縮あるいは壊死、及び胃腸管でリンパ球の集簇がみられた。肺では、ごく軽度から重度の出血、線維素出血性又は組織球性肺炎、胸膜炎及び

C Confidential

膿瘍が認められた。舌、口腔、喉頭、扁桃、下顎唾液腺、胃、陰茎、副腎髄質、胸部及び後肢に、壊死あるいは潰瘍/血栓巣がみられた。回腸、盲腸、結腸、直腸において粘膜下へのリンパ球集簇を中心とした被服粘膜に広がる広範囲かつ中等度から重度の炎症が認められた。結腸及び直腸には潰瘍の形成と上皮の脱落を伴う貫壁性の出血性腸炎がみられた。炎症（出血性大腸炎、結腸の粘膜下化膿性炎症、出血性回腸炎、出血性盲腸炎、及び直腸の出血性壊死）は、集簇したリンパ球の壊死及び血管傷害に続発するものと考えられた。死因とは関連のない病理組織学的変化として、リン脂質症が示唆される所見（脾臓組織球の空胞化、肝臓のクッパー細胞の空胞化、腸間膜及び下顎リンパ節の組織球の空胞化及び洞組織球の増加）がみられた。

生存例では、30 mg/kg/日群で、本薬の投与に関連した一般状態の変化が認められた。軟便、赤色便、粘液便及び下痢が主に投与1～3週にみられ、その後に散発的に認められた。30 mg/kg/日群の2例では、投与2週に軽度の糞便減少が認められ、これは摂餌量の軽度から重度の減少に関連していると考えられた。30 mg/kg/日群では、口腔粘膜及び後肢の潰瘍、痂皮あるいは腫脹、透明な眼脂、直腸脱が認められた。潰瘍は投与期間中に回復した。3及び10 mg/kg/日群では、本薬の投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

投与期間終了時、投薬群で、対照群と比較して明らかな体重変化は認められなかった。30 mg/kg/日群の雌1例では、投与2及び3週に体重が約12%減少した。その後、同例の体重は増加し、投与8週までに投与前の体重に回復した。3及び10 mg/kg/日群の全生存例、30 mg/kg/日群の生存例の大半の摂餌量は、対照群及び投与開始前と類似していた。30 mg/kg/日群の雌1例では、投与2及び3週に摂餌量の中等度から重度の減少又は無摂餌が認められた。このことは、同例において投与2及び3週に顕著な体重減少及び糞便減少がみられたことと関連していた。

生理学的検査では、投与期間中、呼吸数、心拍数、体温、並びに拡張期及び収縮期の動脈圧に本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

心電図及び眼科学的検査では、本薬の投与に関連した所見はみられなかった。

血液学的変化では、30 mg/kg/日群の雌1例で、投与3週に血小板の軽度な減少がみられた。この所見を除き、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査では、30mg/kg/日群で、ALT 及び AP の軽度の増加、カリウム並びにアルブミンのごく軽度から軽度の減少、ACTH 刺激前及び刺激後のコルチゾールのごく軽度の減少がみられた。

尿検査では、30 mg/kg/日群の雌の全例及び雄の1例で軽度の尿量の増加及び尿浸透圧の低下、並びに中等度のカルシウムの増加が認められたが、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

器官重量では、30 mg/kg/日群の雄3例及び雌1例で副腎重量の増加が認められた。副腎皮質の病理組織学的検査では、ごく軽度から軽度のびまん性過形成がみられ、重量増加に関連していると考えられた。

剖検では、肺に限局性の変色が高い発現頻度で認められた。肺の病理組織学的検査では、限局性の変色に関連して、ごく軽度から軽度の空胞化した組織球（泡沫状肺胞マクロファージ）の集簇がみられ、同所見はリン脂質症を示唆する変化と考えられた。

病理組織学的検査では、30 mg/kg/日群で軽度の副腎皮質の過形成、10及び30mg/kg/日群で肺に

C Confidential

おける傷害の痕跡がみられ、全投薬群でリン脂質症を示唆する変化が認められた。肺の変化としては、30 mg/kg/日群の雄1例で線維化血栓が認められた。10 mg/kg/日群の雌1例並びに30 mg/kg/日群の雄1例及び雌2例でごく軽度から軽度の組織球性肺炎の痕跡が認められた。リン脂質症を示唆する変化としては、30 mg/kg/日群の雄1例でごく軽度の脳視床領域の神経細胞空胞化、30 mg/kg/日群の雄2例でごく軽度の小腸神経節の神経細胞空胞化、ごく軽度の脳髄質の軸索肥大及び脊髄の軸索肥大がみられた。また、30 mg/kg/日群の雌1例で軽度の脳髄質の軸索肥大及び小腸神経節の神経細胞空胞化が認められた。加えて、リン脂質症に関連した所見として、肝臓のクッパー細胞の空胞化、肺胞の組織球空胞化（泡沫状肺胞マクロファージ）、脾臓、胸腺、下顎及び腸間膜リンパ節の組織球空胞化、腸管及び胆嚢のリンパ球の集簇、下顎及び腸間膜リンパ節の洞組織球の増加が認められた。

リン脂質症を除外した無毒性量は3 mg/kg/日であった。

2.6.6.3.9　　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）

[資料4.2.3.2.9: SN[redacted]302] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをイヌ（ビーグル）に約12ヵ月間強制経口投与した際の毒性を評価した[2.6.7.7.7 項]。

イヌ（4～6ヵ月齢）にポサコナゾールを0（0.4%MC）、3、10及び30 mg/kg/日の用量で、最大56週間1日1回強制経口投与した。投与1週にはすべてのポサコナゾール投与群に3 mg/kg/日を、投与2週には低用量群に3 mg/kg/日を、中及び高用量群に10 mg/kg/日を、投与3週からは予定していた用量（3、10及び30 mg/kg/日）を投与した。

血漿中ポサコナゾール濃度は全測定時点で定量可能であった。投与6、26及び55週で、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\ hr}$に用量に依存した増加が認められたが、投与26及び55週での増加幅は用量比を下回った。雌雄において、血漿中濃度に一貫した差異は認められなかった。投与6及び26週における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$から、ポサコナゾールの血漿中濃度は投与6週で明らかに定常状態に達していたと考えられた。投与26週におけるポサコナゾールの血漿中濃度は、イヌの6ヵ月間経口投与試験（SN[redacted]077）と同様であった。

ポサコナゾールの3及び10 mg/kg/日を投与したときの臨床上の忍容性は良好であった。

投与期間中、30 mg/kg/日群の1例で円背位及び活動性低下が認められ、投与13週目に切迫屠殺した。同例では、化膿性リンパ節炎（腸管関連リンパ組織）及び肺炎がみられた。その他の病理組織学的所見は計画剖検時に安楽死させた他のイヌの所見及びポサコナゾールの他のイヌの試験（SN[redacted]075）[2.6.6.3.6 項]（SN[redacted]077）[2.6.6.3.8 項]でみられた所見と同様のものであった。

全身性のリン脂質症と一致する所見に加え、尿中カルシウム及び尿量の増加、尿浸透圧の低下、平均血圧の上昇傾向、副腎肥大、胸骨骨髄細胞過多、脾臓及び胸腺のリンパ組織の萎縮、精巣の精細管の萎縮及び精細胞の変化、精巣上体管腔内の細胞残屑並びに腎皮質の好塩基性尿細管が、特に30 mg/kg/日で高頻度に認められた。

30 mg/kg/日群の1例で活動性低下、流涎及び喘ぎ呼吸がみられ、投与23週目には振戦及び円背

C Confidential

位が認められたが、治療をせずに回復した。同例以外に、明らかな神経性症状を呈した動物はみられなかった。

病理組織学的検査で、大脳の空洞化（軟化症）が認められた。この空洞化は梗塞による変化と考えられ、脳のこの領域に凝固系の障害及び血管傷害が生じていた形跡と一致していた。30 mg/kg/日群の6例で脳神経細胞の空胞化（視床で最も頻度が高い）、10 mg/kg/日群の3例及び30 mg/kg/日群の7例で延髄の楔状束核領域あるいは脊髄に軸索肥大が認められた。これらの変化はリン脂質症に関連すると考えられ、電子顕微鏡下で詳細な検査を実施した。

脳及び自律神経系神経節の空胞化した神経細胞の電子顕微鏡では、リン脂質症の特徴である典型的な多層状の膜構造を有する多数の空胞化リソソームのみが認められた。他の細胞小器官に変化は認められず、周辺神経組織に傷害性変化も認められなかった。一部の肥大した軸索ではミエリン鞘の萎縮が認められた。電子顕微鏡検査でリソソーム内にリポフスチン顆粒様物質で満たされた電子密度の高い空胞がみられた以外は、肥大した軸索に明らかな変化は認められなかった。神経系のリン脂質症について、その毒性学的意義は明確になっていない。

各種器官（神経組織を含む）におけるリン脂質症、ステロイド産生の変化に関連すると考えられる精巣及び精巣上体の変化、副腎網状帯における限局性の空胞化、血液生化学的検査値の変化（ALTの増加並びにアルブミン及びカルシウムの減少）及び尿検査値の変化（カルシウムの増加）が認められたことにより、全身毒性に関する無毒性量は特定できなかった。

2.6.6.3.10　　イヌの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用溶液）

[資料4.2.3.2.10: t[redacted]1062] 評価資料

本試験では、ポサコナゾール（静注用溶液）をイヌ（ビーグル）に約3ヵ月間静脈内投与した際の毒性を評価した[2.6.7.7.8 項]。

イヌ（各群雌雄各4匹）に5%ブドウ糖溶液で希釈したポサコナゾール静注用溶液を0（5%ブドウ糖溶液）及び9 mg/kg/日の用量で、1日1回3ヵ月間静脈内投与した。試験開始時のイヌの週齢は31～35週齢であった。投与容量は5 mL/kg で、静脈内への注入は15分かけて行った。

生死の確認、一般状態、体重、摂餌量、剖検、脳の器官重量及び病理組織学的検査における結果に基づき毒性を評価した。対照群及び投薬群の血漿中ポサコナゾール濃度を測定した。また、対照群及び投薬群の脳脊髄液及び脳の試料について、薬物濃度を探索的に測定した。探索的なMRI 検査により、脳室容積を検討した。

ポサコナゾールの血漿中濃度（曝露量）に性差は認められなかった。反復投与後の曝露量は、投与1日と比較して投与7週目で増加が認められた。投与7週目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} は、投与1日と比較して、それぞれ約3.1及び2.2倍高かった。

計画剖検まで全例が生存した。一般状態、体重、摂餌量、脳の器官重量及び病理組織学的検査に本薬の投与に関連する変化は認められなかった。固定した脳のトリミング中の肉眼的観察及び脳の病理組織学的検査において、投薬群の脳室は対照群のものと同様であった。投薬群の7例で、肺の多発性褪色巣が認められ、リン脂質症に関連した変化と考えられた。リン脂質症は、以前実

C Confidential

施したポサコナゾールの毒性試験において、本薬の投与に関連する所見として肺の肉眼的検査及び病理組織学的検査で認められている。

MRI 検査の結果、脳室容積に本薬の投与に関連した変化は認められず、群間で差は認められなかった。

以上、イヌにポサコナゾールを9 mg/kg/日の用量で、1日1回、約3ヵ月間静脈内投与したときの忍容性は良好であった。すべての動物は計画剖検まで生存した。一般状態、体重及び摂餌量に本薬の投与に関連した変化は認められなかった。脳重量、脳の病理組織学的検査及び脳室容積に、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

2.6.6.3.11　　サルの1ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）

[資料4.2.3.2.11: SN[redacted]281] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをカニクイザルに約4週間経口投与した際の毒性を評価した[2.6.7.7.9 項]。

カニクイザルにポサコナゾールを0（0.4%MC）、15、45、90及び180 mg/kg/日の用量で、1日1回1ヵ月間強制経口投与した。

血漿中濃度を測定した結果、ポサコナゾールの全身曝露が確認された。投与0日（初回投与日）において、ポサコナゾールの曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は用量依存的に増加した。しかしながら、投与27日においては、用量と曝露量との間に一貫した相関は認められなかった。おおむね雌よりも雄の曝露量の方が高かった。28日間の反復投与により曝露量の蓄積が認められた。

血液学的検査では、180 mg/kg/日群で再生性貧血（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットのごく軽度の減少並びに網状赤血球数のごく軽度の増加）が認められた。全投薬群において単球数の不明確又はごく軽度の増加が認められ、発現頻度及び程度はおおむね用量依存的に増強した。血液生化学的検査では、180 mg/kg/日群でアルブミン、総タンパク、A／G 比及びカルシウムのごく軽度の減少が認められた。

病理組織学的検査では、肺、リンパ節、骨髄、脾臓及び肝臓でリン脂質症と一致する所見が認められた。180 mg/kg/日群では、肺胞内及び腸間膜リンパ節の髄質洞内にごく軽度の空胞化マクロファージの集簇が認められた。骨髄では全投薬群で、脾臓では45 mg/kg/日以上の群でごく軽度から軽度のマクロファージ空胞化が認められた。45、90及び180 mg/kg/日群で、肝類洞のクッパー細胞のごく軽度から軽度の肥大が認められ、180 mg/kg/日群の雄でみられた肝重量の増加と関連していた。全投薬群でリンパ節胚中心のごく軽度のリンパ球アポトーシスが認められたが、これは本薬投与によるストレスの二次的変化と考えられた。副腎重量の増加が全投薬群で認められ、180 mg/kg/日群の雌1例でみられた副腎肥大と関連していた。180 mg/kg/日群の雄で心臓重量の増加が認められたが、この変化に関連する肉眼的又は病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、15 mg/kg/日群で意義が不明な単球数の増加、副腎重量の増加並びにリンパ節及び骨髄にごく軽度の病理組織学的変化が認められたため、無毒性量は特定できなかった。標的器官／組織は肺、脾臓、リンパ節、骨髄、肝臓、心臓及び副腎であった。サルの1ヵ月間投与毒

C Confidential

性試験において、180 mg/kg/日を連日投与した動物にみられた変化は重度でなく、長期生存に影響を及ぼす変化ではなかったことから、サルの神経系に及ぼす影響に関する試験（SN[redacted]283）ではこの用量を使用した。

2.6.6.3.12　サルの1ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用溶液）

[資料4.2.3.2.12: SN[redacted]110] 評価資料

本試験では、ポサコナゾール（静注用溶液）をカニクイザルに1ヵ月間静脈内投与した際の毒性を評価した[2.6.7.7.10 項]。

カニクイザルにポサコナゾールを0（5%ブドウ糖溶液）、4、8及び12 mg/kg/日（投与容量：0.8、1.6及び2.4 mL/kg）の用量で29日間、1日1回、約60分間持続静注した。

ポサコナゾールの血漿中濃度（曝露量）に性差はみられず、投与1及び27日には用量比以上に増加した。また、反復投与により曝露量の増加が認められ、投与27日の累積係数は1.93～4.23であった。

12 mg/kg/日群の雌1例は、急激な全身状態の悪化が認められたため、投与23日の投与前に切迫屠殺した。同例では、臨床検査及び剖検で本薬の投与に関連した多数の変化が認められた。副腎皮質、肺、肝臓、回腸及び下顎リンパ節で、本薬の投与に関連した病理組織学的所見が認められた。本薬の投与に起因する副腎皮質の変化が、本例が瀕死状態に陥った原因と考えられる。

上記死亡例を除き、本薬の投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。観察された変化は、いずれも偶発的又は外科的処置（投与器具の留置）に起因すると考えられた。

12 mg/kg/日群の雌雄で認められたアルブミン、総タンパク、A／G 比及びカルシウムの軽度の減少は、本薬の投与との関連が考えられた。これらの所見については、変化の程度が小さく、有害ではなく毒性学的意義が乏しいと考えられた。4及び8 mg/kg/日群では、臨床検査値に変化はみられなかった。

計画剖検時には、12 mg/kg/日群の雌で軽度ではあるが明らかな、副腎の絶対重量及び体重比相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、副腎の重量増加に関連する単細胞壊死、リンパ組織球浸潤、うっ血／出血／浮腫及び束状帯の過形成／肥大がみられ、本薬の投与の影響であることが示唆された。8及び12 mg/kg/日群の雌あるいは雄では副腎皮質の全領域で、本薬の投与に関連した有害な病理組織学的変化が観察された。加えて、8及び12 mg/kg/日群の雄あるいは雌で大動脈、回腸、脾臓、下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節、4、8及び12 mg/kg/日群の雄並びに8及び12 mg/kg/日群の雌で肺、8及び12 mg/kg/日群の雌で肝臓にリン脂質症と一致する空胞化マクロファージの浸潤が認められた。

8及び12 mg/kg/日群の動物で副腎皮質に本薬の投与に関連した病理組織学的変化が観察され、12 mg/kg/日群で雌1例が死亡したことから、無毒性量は4 mg/kg/日と考えられ、同用量における投与27日の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は23400 ng·hr/mL（雌雄合算）であった。

C Confidential

2.6.6.3.13　　サルの1ヵ月間静脈内投与毒性予備試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.2.13: SN[redacted]055] 参考資料

本試験では、ポサコナゾール（静注用懸濁液）をカニクイザルに1ヵ月間静脈内投与をした際の局所刺激性及び全身毒性を評価した[2.6.7.6 項]。

2～3歳のカニクイザル（各群雄3匹）に、ポサコナゾールを0（静注用懸濁液のプラセボ処方）及び9 mg/kg/日の用量で、1日1時間の持続静注により30日間静脈内投与した。また、比較対照の抗真菌薬として注射用イトラコナゾールの9 mg/kg/日を同様に投与した。

ポサコナゾールの血漿中濃度を測定した結果、本薬の全身曝露が確認された。ポサコナゾールを28日間連日持続静注することにより、本薬の蓄積が認められ、累積係数は4.09であった。

本試験で死亡はみられなかった。

病理組織学的検査では、本薬の投与群の、1例で投与部位に中等度の出血が認められ、ポサコナゾール静注用懸濁液は軽度から中等度の刺激性を有すると考えられた。腸間膜リンパ節、骨髄、胸腺、脾臓及び投与部位のリンパ節にリン脂質症の所見と一致する空胞化マクロファージが観察された。リン脂質症は、ポサコナゾールを経口投与したサルで認められている（SN[redacted]281）[2.6.6.3.11 項]。

イトラコナゾールの9 mg/kg/日を、1日1時間の持続静注により30日間投与した場合、ポサコナゾールより忍容性は低かった。イトラコナゾールの投与に関連した所見として、肢あるいは掌の温触感又は腫脹、腹部膨満、口から赤色液分泌、摂餌低下及び無便が観察された。イトラコナゾール投与群では、投与部位のカテーテル先端に、結晶沈着を伴う中等度の肉芽腫及び線維化が認められた。イトラコナゾールを投与した3例中2例で、肺の肉芽腫性塞栓が観察された。

2.6.6.3.14　　サルの1ヵ月間静脈内投与毒性予備試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.2.14: SN[redacted]033] 参考資料

本試験では、ポサコナゾール（静注用懸濁液）をカニクイザルに1ヵ月間静脈内投与した際の全身毒性を評価した[2.6.7.6 項]。

若い成熟カニクイザル（各群雌雄各4匹）にポサコナゾール静注用懸濁液を0（5%ブドウ糖溶液）、0（静注用懸濁液のプラセボ処方）、4、8及び12 mg/kg/日の用量で、大静脈内に留置したカテーテルを通して、1日1時間の持続静注により30日間静脈内投与した。

ポサコナゾールの血漿中濃度を測定した結果、本薬の全身曝露が確認された。ポサコナゾールの血漿中濃度に性差はみられず、用量依存的に増加した。最高濃度到達時間は多くが1時間の持続静注で予測されたよりも遅く、持続静注終了後に薬物が多く存在しているコンパートメントからの薬物放出が遅いことが示された。28日間連日の持続静注により本薬の蓄積が認められ、個体別の累積係数は0.506～5.60の範囲にあった。

投与期間中、全例が生存した。4 mg/kg/日群で本薬の投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。8及び12 mg/kg/日群の雌各1例で、本薬の投与に関連する一般状態の変化が認められた。8 mg/kg/日群の雌で投与3週目に摂餌低下、活動性低下及び軽度の振戦がみられ、温触感が認めら

C Confidential

れた。12 mg/kg/日群の雌では、投与2及び3週目に摂餌低下がみられた。体重、眼科学的検査、体温、動脈血圧、心拍数、心電図波形及び間隔、血液凝固系を除く血液学的検査、並びに尿検査に本薬の投与に関連した影響はみられなかった。4、8及び12 mg/kg/日群の各群雌雄各1例で、高い頻度で摂餌量の減少が認められた。これらの例では投与1～7日に摂餌量が減少した。

凝固系検査では、投与1週目に本薬の投与に関連した変化はみられなかった。投与4週目には、対照群を含む全投与群でフィブリノゲン及びフィブリン体分解物が外科的処置前の個体値と比較して2～5倍増加したが、投薬群でより高頻度にみられた。これらの増加は、変化がみられた多くの例の病理組織学的検査で通常投与部位に認められる炎症あるいはフィブリン沈着と一致した。

血液生化学的検査では、投与1週目に本薬の投与に関連した変化はみられなかった。投与4週には、外科処置前の値あるいは対照群の値と比較すると、4 mg/kg/日群の3例、8 mg/kg/日群の1例及び12 mg/kg/日群の3例で無機リンの軽度の減少がみられた。投与4週目に12 mg/kg/日群の4例で、試験前あるいは対照群の値と比べてカルシウムのごく軽度の減少がみられた。これら以外には本薬の投与に関連した血液生化学的パラメータの変化はみられなかった。

全投薬群で、副腎、腎臓及び脾臓の絶対・相対重量が増加した。4 mg/kg/日群の雄を除き、全投薬群で肝臓重量が増加した。8 mg/kg/日群の雄を除き、全投薬群で投与部位の肥厚が認められた。ブドウ糖溶液対照群及びプラセボ処方対照群の雄並びに4 mg/kg/日群の雌を除き、全群で投与部位に組織炎症に関連した腫瘤が認められた。4 mg/kg/日群では、全例の投与部位で組織炎症に関連した硬化が認められた。プラセボ処方対照群の雄1例で、縦隔リンパ節の肥大がみられた。8及び12 mg/kg/日群のそれぞれ雄1例で、リンパ節肥大が認められた。12 mg/kg/日の雄1例で小型胸腺、同群の他の1例で胸腺腫瘤が認められ、病理組織学的検査で腫瘤は細胞質が軽度に空胞化したマクロファージを含むリンパ節であることが判明した。12 mg/kg/日群の1例で、副腎肥大が認められた。8 mg/kg/日群の雄でみられたリンパ節肥大以外の病理組織学的所見は、剖検所見と関連がみられた。

プラセボ処方対照群で投与部位（持続静注部位）に炎症がみられ、軽度から中等度の刺激性を示すものと考えられた。本薬の投与群の投与部位では、用量依存的な発現頻度及び程度で、中等度から重度の刺激性を示す血管周囲性線維化及び慢性化膿性肉芽腫炎が認められた。4 mg/kg/日群の雄1例で投与部位に重度の肉芽腫性リンパ節炎が認められ、8 mg/kg/日群の1例では右側腸骨リンパ節で脈管に細胞浸潤が認められた。プラセボ処方対照群の雄1例、4 mg/kg/日群の雄2例、8 mg/kg/日群の雄1例及び12 mg/kg/日群の雌2例で、肺血栓又は血栓塞栓が認められた。4 mg/kg/日群の雄1例で肺血栓に空胞化マクロファージを内包するフィブリンが観察され、この所見は血栓塞栓性の起源であることが示唆された。ブドウ糖溶液投与群の雌、プラセボ処方対照群の雄、4 mg/kg/日群の雄及び8 mg/kg/日群の雌で肺動脈の内膜下線維化がみられ、部分的な血栓の消失が認められた。プラセボ処方対照群の雄並びに4及び8 mg/kg/日群の雄で、肺の小動脈あるいは細動脈の内膜に細胞浸潤が認められた。プラセボ処方対照群の雄1例及び全投薬群で、肺の間質にマクロファージ浸潤巣がみられた。

4 mg/kg/日群の雄2例及び8 mg/kg/日群の雄1例では、小腸の粘膜乳糜管に好酸性物質の沈着がみられ、1例でフィブリン陽性に染色された。12 mg/kg/日群の雌1例で、副腎皮質の静脈洞にタンパ

C Confidential

ク様物質の蓄積巣が存在した。特殊染色の結果はフィブリン陽性ではなかった。4 mg/kg/日群の雄、8 mg/kg/日群の雌1例及び12 mg/kg/日群の雌雄で、肝臓にごく軽度あるいは軽度の胆管周囲性単核細胞浸潤が認められた。12 mg/kg/日群でごく軽度の胆管肥大、4 mg/kg/日群の雄1例及び8 mg/kg/日群の雌1例で肝細胞の単細胞壊死が認められた。

プラセボ処方対照群の雄1例、8 mg/kg/日群の雌1例及び12 mg/kg/日群の雌2例で、副腎に細胞質の好酸性化が認められた。8 mg/kg/日群の雌1例、12 mg/kg/日群の雄2例及び雌3例では、束状帯のびまん性肥大が認められた。12 mg/kg/日群の雌2例で副腎に単細胞壊死がみられた。この所見はラットの長期間投与試験（SN[redacted]088）[2.6.6.5.7 項]で認められている。副腎の変化は、ステロイド代謝の変化を示すものと考えられた。

4及び12 mg/kg/日群の雄で、肺胞に細胞質が空胞化したマクロファージが認められた。同様の病巣は、ラット（SN[redacted]086）[2.6.6.5.6 項]、イヌ（SN[redacted]302）[2.6.6.3.9 項]及びサル（SN[redacted]055）[2.6.6.3.13 項]の肺胞で発現がみられており、リン脂質症を示すものと考えられた。投薬群では、クッパー細胞肥大の程度に用量依存性がみられた。以前に実施した試験（SN[redacted]086）[2.6.6.5.6 項]で肝臓のクッパー細胞空胞化がみられており、この所見はリン脂質症に起因する変化と考えられた。骨髄、小腸及び大腸の腸管関連リンパ組織、脾臓、リンパ節並びに胸腺の複数の器官／組織で、細胞質の空胞化が観察されている。これまでに類似した所見がポサコナゾールを投与したラット（SN[redacted]086）[2.6.6.5.6 項]及びイヌ（SN[redacted]302）[2.6.6.3.9 項]でみられており、リン脂質症に起因するものと考えられている。

12 mg/kg/日群の雄1例で、胸腺萎縮、副腎皮質肥大及び小腸のびらんのストレスを示す変化が認められた。さらに、同例では漿膜の好中球／混合型細胞炎症（膀胱、腸間膜リンパ節の脂肪、小腸、大腸、並びに膵臓リンパ節及び精巣の被膜）、及び腸間膜リンパ節周囲の脂肪組織に血栓が認められた。これらの炎症性変化は、投与部位の炎症反応が拡大したものと考えられた。腸管のびらんはストレスあるいは衰弱に関連すると考えられた。

無毒性量は特定できなかった。

2.6.6.3.15　　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.2.15: SN[redacted]308] 評価資料

本試験は、ポサコナゾール（静注用懸濁液）をカニクイザルに3ヵ月間静脈内投与した際の全身毒性及び毒性所見の回復性を評価した[2.6.7.7.11 項]。

カニクイザル（各群雌雄各4又は6匹）にポサコナゾールを8、15及び30 mg/kg/日（投与容量：0.8、1.5及び3.0 mL/kg）の用量で静脈内投与した。加えて、5%ブドウ糖溶液（ブドウ糖溶液対照群）又は静注用懸濁液のプラセボ処方（プラセボ処方対照群）を同様に投与（投与容量：3.0 mL/kg）した群を設定した。プラセボ処方対照群並びに8及び15 mg/kg/日群は3ヵ月間投与した。ブドウ糖溶液対照群は55日間又は3ヵ月間投与した。30 mg/kg/日群では、死亡例が増加したため、残りの動物は55日間投与し、その後、最長25日間休薬した。55日間投与したブドウ糖溶液対照群の動物は、投与3ヵ月の計画剖検時まで維持した。ブドウ糖溶液対照群、プラセボ処方対照群及び

C Confidential

15 mg/kg/日群の一部の動物は、3ヵ月間投与終了後、最長4週間の休薬期間を設定した。

ポサコナゾールの血漿中濃度（曝露量）は、用量依存的に増加し、性差はみられなかった。反復投与による曝露量の蓄積がみられた（累積係数3.53～5.60）。投与後の休薬期間中に測定したポサコナゾールの血漿中濃度は、最終投与後24時間の血漿中濃度とほぼ同様、若しくはそれより低値であった。

30 mg/kg/日群では、投与12～49日に雌の6例中3例、雄の6例中1例が死亡し、投与期間終了後の休薬期間7～23日に雄の3例が死亡した。15 mg/kg/日群では、雄1例を投与90日に切迫屠殺し、2例は3ヵ月間投与後の休薬14及び21日に切迫屠殺した。15及び30 mg/kg/日群での死亡は、本薬の投与に関連する副腎皮質の機能不全によるものであった。

切迫屠殺例では、その他の所見として、15及び30 mg/kg/日群で体重減少（最大14.7%）が認められ、これは摂餌量の減少を伴っていた。加えて、円背位、虚弱、振戦、冷触感、身震い、粘膜蒼白及び脱水等がみられた。

全投薬群で、副腎皮質の機能不全と一致する所見が用量の増加に伴って認められ、これらの所見は投与期間が長くなるにつれて増悪した。15及び30 mg/kg/日群では、体温低下及び心拍数の減少がみられた。投薬群において、赤血球系パラメータ、血清中及び尿中アルドステロン、尿中コルチゾールの減少、血漿中 ACTH の増加、総白血球数の増加（リンパ球数、単球数、好酸球数あるいは好中球数のごく軽度から軽度の増加）、並びに副腎皮質に病理組織学的所見（球状帯、束状帯あるいは網状帯の萎縮、皮質細胞の空胞化、過形成単細胞壊死）が認められた。また、15及び30 mg/kg/日群では血小板数の減少が認められ、これは脾臓でみられたマクロファージによる血小板の貪食によって確認された本薬の投与に関連した脾臓の機能亢進と関連した。また、脾臓における赤血球の破壊亢進も赤血球系パラメータの低下に寄与したと考えられた。15及び30 mg/kg/日群では、D ダイマーのごく軽度の増加がみられた。血液生化学的検査では、15及び30 mg/kg/日群におけるグルコース、総タンパク、アルブミン及び A/G 比のごく軽度から軽度の減少、並びに散発的な血中尿素窒素のごく軽度の増加が認められた。

投与終了後の剖検で、8及び15 mg/kg/日群で副腎、肝臓、脾臓、下垂体の重量増加がみられ、これらの変化は休薬後の15 mg/kg/日群の雌でもみられた。下垂体重量の増加に関連した病理組織学的変化はみられなかった。

病理組織学的検査では、泡沫状あるいは空胞化マクロファージの集簇あるいはマクロファージの浸潤が、骨髄、肺、胃腸粘膜、及び種々のリンパ組織において認められた。全投薬群で肝臓のクッパー細胞の空胞化がみられた。泡沫状あるいは空胞化マクロファージの集簇及びクッパー細胞の空胞化は、リン脂質症の変化と一致しており、実施済みのサルを用いたポサコナゾールの毒性試験（SN[redacted]033）[2.6.6.3.14 項]（SN[redacted]281）[2.6.6.3.11 項]でも観察されている。全投薬群で、精巣の精細管変性（しばしば精巣上体に管腔内細胞残屑を伴う）がみられ、一部の例では間質細胞あるいはセルトリ細胞の空胞化もみられた。30 mg/kg/日群では、大腿骨骨髄の細胞希薄化及び脂肪の漿液性萎縮が認められた。全投薬群で、投与部位に炎症性の変化（空胞化マクロファージの集簇、線維素性沈着物、血管周囲肉芽腫性／化膿性肉芽腫性炎症あるいは血管周囲線維化）が認められた。

Confidential

30 mg/kg/日群の所見は投与後の休薬期間中に回復がみられず、休薬後のポサコナゾールの血漿中濃度が投与期間中の最終採血時点（投与33日の投与後24時間）と同程度又は低く維持されていたことと関連していた。15 mg/kg/日群で休薬期間まで生存した動物では所見の回復傾向又は完全な回復がみられ、この時点でのポサコナゾールの血漿中濃度は投与期間中の最終採血時点（投与90日の投与後24時間）より低値であったことと関連する。

副腎皮質の機能不全は、既知の作用であるポサコナゾールの副腎皮質ステロイドホルモン合成阻害作用と関連している。本試験の所見（血小板数の減少、体温低下及び心拍数の減少、D ダイマーの増加、下垂体重量の増加、雄生殖器の所見及び脾臓の機能亢進を除く）は、サルにポサコナゾールを経口投与又は静脈内投与した実施済の毒性試験（SN[redacted]033及び SN[redacted]281）でも観察されている。これらの実施済の試験と比較して、今回の3ヵ月間投与試験で得られた血漿中濃度は高く、また投与期間も長かったため、今回の試験で認められた所見は、15及び30 mg/kg/日群で死亡に至った副腎皮質の機能不全を含んで、実施済の試験で認められたものよりも重度であった。

無毒性量は特定できなかった。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　*In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1.1　細菌を用いる復帰突然変異予備試験（原薬）

[資料4.2.3.3.1.1: SN[redacted]349] 参考資料

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験により、ポサコナゾール（原薬）の変異原性を予備的に検討した[2.6.7.8.1 項]。

ネズミチフス菌の5菌株（TA1535、TA97a、TA98、TA100及び TA102）及び大腸菌の1菌株（WP2*uvrA*）に、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解したポサコナゾール希釈液を添加し、代謝活性化系の存在下及び非存在下で復帰変異体の誘発を評価した。

代謝活性化系の存在下及び非存在下で、ポサコナゾールでは、39、78、156、313、625、1250、2500及び5000 µg/plate の範囲で試験したいずれの菌株でも復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。各陽性対照物質では、対応する媒体対照に対して適切な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

細菌を用いる復帰突然変異試験の代謝活性化系の存在下及び非存在下での本試験条件下において、ポサコナゾールは突然変異誘発性を示さなかった。

2.6.6.4.1.2　細菌を用いる復帰突然変異試験（原薬）

[資料4.2.3.3.1.2: SN[redacted]026] 評価資料

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験により、ポサコナゾール（原薬）の変異原性を評価した[2.6.7.8.2 項]。

ネズミチフス菌の5菌株（TA1535、TA97a、TA98、TA100及び TA102）及び大腸菌の1菌株（WP2*uvrA*）

Confidential

に、DMSO に溶解したポサコナゾール希釈液を添加し、代謝活性化系の存在下及び非存在下で復帰変異体の誘発を評価した。

独立した2試験において、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、ポサコナゾールでは、10、20、40、80及び160 µg/plate の範囲で試験したいずれの菌株でも復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。代謝活性化系の非存在下で TA97a（2回目の試験において）及び TA98（用量設定試験において）の細胞毒性が散発的に観察されたことから追加試験を実施した結果、より高用量の313、625、1250、2500及び5000 µg/plate でこれら2菌株に代謝活性化系の非存在下で細胞毒性も変異原性も認められなかった。各媒体対照の復帰変異コロニー数はそれぞれの背景データ範囲と比較して適切であり、各陽性対照物質では、対応する媒体対照を少なくとも3.5倍上回る復帰変異コロニー数の増加が認められたことから、試験の妥当性が確認された。

以上、細菌を用いる復帰突然変異試験の代謝活性化系の存在下及び非存在下での本試験条件下において、ポサコナゾールは突然変異誘発性を示さなかった。

2.6.6.4.1.3　　細菌を用いる復帰突然変異試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.3.1.3: SN[redacted]114] 評価資料

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験により、ポサコナゾール（静注用懸濁液）の変異原性を検討した[2.6.7.8.1 項]。

ネズミチフス菌の5菌株（TA1535、TA97a、TA98、TA100及び TA102）及び大腸菌の1菌株（WP2*uvrA*）に、5%ブドウ糖溶液で希釈したポサコナゾール静注用懸濁液を添加し、代謝活性化系の存在下及び非存在下で復帰変異体の誘発を評価した。

独立した2試験において、代謝活性化系の存在下又は非存在下で、ポサコナゾールでは、39.1～5000 µg/plate の範囲で試験したいずれの菌株でも復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。5%ブドウ糖溶液対照の復帰変異コロニー数はいずれも DMSO 媒体対照の背景データの範囲内にあり、5%ブドウ糖溶液が上記菌株で通常観察される復帰変異コロニーの発現頻度を変化させないことが示された。各陽性対照物質では、対応する媒体対照に対して妥当な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

細菌を用いる復帰突然変異試験の代謝活性化系の存在下及び非存在下での本試験条件下において、ポサコナゾール静注用懸濁液は突然変異誘発性を示さなかった。

2.6.6.4.1.4　　細菌を用いる復帰突然変異試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.3.1.4: SN[redacted]321] 評価資料

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験により、ポサコナゾール（静注用懸濁液）及び静注用懸濁液のプラセボ処方の変異原性を評価した[2.6.7.8.3 項]。

ネズミチフス菌の5菌株（TA1535、TA97a、TA98、TA100及び TA102）及び大腸菌の1菌株（WP2*uvrA*）に、5%ブドウ糖溶液で希釈したポサコナゾール静注用懸濁液又はプラセボ処方を添加し、代謝活

C Confidential

性化系の存在下及び非存在下で復帰変異体の誘発を評価した。

複数の試験において、代謝活性化系の存在下又は非存在下で、78.1～5000 µg/plate の静注用懸濁液及びプラセボ処方は、試験したいずれの菌株でも復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。5%ブドウ糖溶液の各媒体対照は、DMSO 媒体対照の背景データ範囲内にあり、5%ブドウ糖溶液が使用した菌株の復帰変異コロニー出現頻度に影響を及ぼさないことが示された。各陽性対照物質では、対応する媒体対照に対して適切な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

細菌を用いる復帰突然変異試験の代謝活性化系の存在下又は非存在下での本試験条件下において、ポサコナゾール静注用懸濁液及びプラセボ処方は突然変異誘発性を示さなかった。

2.6.6.4.1.5　　チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる HGPRT 試験（原薬）

[資料4.2.3.3.1.5: SN[redacted]082] 評価資料

チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞の *hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase*（HGPRT）遺伝子座の変異を指標とした *in vitro* 哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験（HGPRT 試験）により、ポサコナゾール（原薬）の突然変異原性を評価した[2.6.7.8.4 項]。

独立した2試験において、CHO 細胞の2組の培養にポサコナゾールを5濃度（代謝活性化系の非存在下では2.5、5、10、20及び40 µg/mL、並びに代謝活性化系の存在下では12.5、25、50、100及び400 µg/mL）で4時間処理した。媒体対照には DMSO を使用した。代謝活性化系の非存在下の陽性対照として5-ブロモ-2'-デオキシウリジン、代謝活性化系の存在下の陽性対照には3-メチルコラントレンを使用した。HGPRT 変異体は、8日間の形質発現期間後、6-チオグアニンを含む培地で成長可能なコロニーとして検出した。

これらの試験で検討した被験物質濃度では、媒体対照と比較して、変異体出現頻度に統計学的に有意な上昇は観察されなかった。一方、陽性対照では、一貫して6-チオグアニン耐性変異体の出現頻度に統計学的に有意な上昇が認められた。

CHO 細胞の HGPRT 試験の本試験条件下において、ポサコナゾールは代謝活性化系の非存在下では2.5～40 µg/mL、代謝活性化系の存在下では12.5～400 µg/mL の濃度で突然変異誘発性を示さなかった。

2.6.6.4.1.6　　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（原薬）

[資料4.2.3.3.1.6: SN[redacted]049] 評価資料

ヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験により、代謝活性化系の存在下及び非存在下でのポサコナゾールの染色体異常誘発能を評価した[2.6.7.8.5 項]。

ポサコナゾールを DMSO に溶解し、溶解限界濃度15 mg/mL のストック溶液を調製した。培養液中で沈殿を生じない限界濃度の150 µg/mL を試験に使用する最高濃度とした。不溶物が析出した濃度の159 µg/mL で浸透圧及び pH は媒体対照と比較して変わらなかった。2名のドナー（男女各1名）から提供された全血を本試験に使用した。

C Confidential

染色体異常試験では、ドナー1及びドナー2の末梢血リンパ球について、25、50、100及び150 μg/mLの濃度での各2回の処理について分析した。本試験の処理時間は代謝活性化系の非存在下で24及び48時間（27及び51時間に細胞採取）、並びに代謝活性化系の存在下で3時間とした（24及び48時間に細胞採取）。本試験で使用した陽性対照物質は、代謝活性化系の非存在下ではマイトマイシンC、代謝活性化系の存在下ではシクロホスファミドとした。ポサコナゾールの処理では、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、いずれのドナーにおいても、染色体異常細胞数の有意な増加は観察されなかった。各陽性対照物質では、染色体異常細胞数の有意な増加を認めた。両ドナーにおいて、代謝活性化系の存在下48時間後の細胞採取において、倍数体細胞数の軽度の増加が観察された。倍数体細胞の多くは、4倍体又は4倍体に近い細胞であった。倍数体の誘発は既知の有害作用を伴わないため、倍数体の増加に毒性学的意義はないと考えられた。また、臨床曝露における C_{max} の（12.897 μg/mL）の約1.9倍である25 μg/mL で影響はみられなかった。

男女各1名のドナーから提供されたヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験の代謝活性化系の存在下及び非存在下で、ポサコナゾールは染色体異常を誘発しなかった。

2.6.6.4.1.7　　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.3.1.7: SN[redacted]115] 評価資料

ヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験により、代謝活性化系の存在下及び非存在下でのポサコナゾール（静注用懸濁液）の染色体異常誘発能を検討した[2.6.7.8.1 項]。

代謝活性化系の非存在下で評価した濃度範囲は、初回試験（4時間処理）では37.5～300 μg/mL、確認試験（19時間処理）では12.5～300 μg/mL であった。代謝活性化系の存在下で評価した濃度範囲は、初回試験（4時間処理）では9.38～75 μg/mL、確認試験（4時間処理）では12.5～75 μg/mL であった。いずれの条件下での媒体対照も染色体異常数はそれぞれの条件下での背景データの範囲内にあった。各陽性対照物質では、対応する媒体対照を十分上回る染色体異常細胞数の増加を認めた。

ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験の代謝活性化系の存在下及び非存在下での本試験条件下において、ポサコナゾール静注用懸濁液は染色体異常を誘発しなかった。

2.6.6.4.1.8　　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.3.1.8: SN[redacted]322] 評価資料

ヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験により、代謝活性化系の存在下及び非存在下でのポサコナゾール（静注用懸濁液）及び静注用懸濁液のプラセボ処方の染色体異常誘発能を評価した[2.6.7.8.6 項]。

代謝活性化系の非存在下で評価した処理濃度は初回試験（4時間処理）で7.83～500 μg/mL、確認試験（19時間処理）で7.80～500 μg/mL の範囲であった。代謝活性化系の存在下で評価した処理濃度は、初回試験（4時間処理）で7.83～125 μg/mL、確認試験（4時間処理）で7.80～500 μg/mL

C Confidential

の濃度範囲とした。代謝活性化系の存在下及び非存在下共にプラセボ処方では10 μL/mL の処理濃度で評価した。いずれの条件下での媒体対照も、それぞれの条件下での背景データの範囲内であった。各陽性対照物質では、対応する媒体対照を十分上回る染色体異常の増加が認められた。

ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験の代謝活性化系の存在下及び非存在下での本試験条件下、ポサコナゾール静注用懸濁液及びプラセボ処方は染色体異常を誘発しなかった。

2.6.6.4.2　*In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.6.4.2.1　マウス小核試験（原薬）

[資料4.2.3.3.2.1: SN[redacted]083] 評価資料

本試験では、ポサコナゾール（原薬）のマウス骨髄の多染性赤血球（PCE）中における小核出現を誘発する作用を評価した[2.6.7.9.1 項]。

雌雄の CD-1マウスに、ポサコナゾールを0（0.4%MC）、45、90及び180 mg/kg/日の用量で、又は陽性対照物質（シクロホスファミド）を1日1回、2日間連続で腹腔内投与した。PCE 中における小核出現を観察するために、最終投与の投与後24及び48時間に骨髄を採取した。本試験の用量は、用量設定試験で425 mg/kg/日以上の雌雄で骨髄に正染性赤血球（NCE）に対する PCE の比（PCE／NCE 比）の低下が観察され、425 mg/kg/日以上の雌雄マウスで死亡例がみられたことに基づき設定した。本小核試験では、試験1及び試験2の2試験を実施した。

試験1では最終投与の投与後24時間、また試験2では最終投与の投与後48時間に大腿骨から骨髄塗抹標本を作製した。試験1では、ポサコナゾールの全投与群で骨髄毒性が観察され、雄の45、90及び180 mg/kg/日群で PCE／NCE 比が媒体対照のそれぞれ67.8%、74.8%及び55.9%に低下した。雌の45、90及び180 mg/kg/日群で PCE／NCE 比が媒体対照のそれぞれ74.6%、68.6%及び63.6%に低下した。ポサコナゾールの全投与群で小核を有する PCE の出現頻度増加はみられなかった。陽性対照物質のシクロホスファミド50 mg/kg/日では、小核を有する PCE の出現頻度が統計学的に有意に増加した（P<0.001）。

試験2では、ポサコナゾールの全投与群で骨髄毒性が観察され、雄の45、90及び180 mg/kg/日群で PCE／NCE 比が媒体対照のそれぞれ82.7%、85.5%及び68.2%に低下した。雌の45、90及び180 mg/kg/日群で PCE／NCE 比が媒体対照のそれぞれ85.8%、61.7%及び43.3%に低下した。ポサコナゾールの全投与群で小核を有する PCE の出現頻度増加はみられなかった。陽性対照物質のシクロホスファミドでは、統計学的に有意な小核を有する PCE 数の増加を認めた（P<0.001）。

マウス骨髄小核試験において、ポサコナゾールは45、90及び180 mg/kg/日の用量で小核誘発性を示さなかった。

2.6.6.4.2.2　マウス小核試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.3.2.2: SN[redacted]140] 評価資料

本試験では、ポサコナゾール（静注用懸濁液）及び静注用懸濁液のプラセボ処方のマウス骨髄

C Confidential

の PCE 中における小核出現を誘発する作用を評価した[2.6.7.9.2 項]。

用量設定試験結果に基づき、CD-1雄マウス（各群6匹）にポサコナゾール静注用懸濁液を25、50及び100 mg/kg/日の用量（投与容量10 mL/kg）で、1日1回、3日間静脈内投与した。別途、雄マウス2群（各群6匹）に、5%ブドウ糖溶液又はプラセボ処方を投与容量10 mL/kg で1日1回、3日間静脈内投与した。陽性対照群のマウス6匹には、骨髄採取の約24時間前である試験開始3日目にシクロホスファミド80 mg/kg を単回経口投与した。マウスは、午前中（投与2、3日目及び屠殺日）、投与直後並びに投与から約1時間後（投与1、2及び3日目）に観察し、最終投与の24時間後に屠殺した。

ポサコナゾール又はプラセボ処方を投与したマウスに、骨髄毒性は認められなかったが、高用量群（100 mg/kg/日）の1例が死亡した。この高用量は、マウスにおける静脈内投与可能な液量が10 mL/kg であること及び投与懸濁液が10 mg/mL 以下で等張であることから設定した。本試験の高用量100 mg/kg/日は、死亡例がなかったマウス急性毒性試験の高用量90 mg/kg を上回っていた。

ポサコナゾール及びプラセボ処方では、媒体対照との比較で、小核を有する PCE 数の増加は認められなかった。陽性対照物質のシクロホスファミドでは、小核を有する PCE 数に統計学的に有意な増加が認められた。

本試験条件下で、ポサコナゾール静注用懸濁液又はプラセボ処方は、マウスの骨髄で PCE 中における小核出現を誘発しなかった。

2.6.6.5　　がん原性試験

2.6.6.5.1　　マウスの3週間混餌経口投与予備試験（原薬）

[資料4.2.3.4.1.1: SN[redacted]259] 参考資料

本予備試験では、ポサコナゾールをマウスに混餌経口投与した際の血漿中濃度を測定し、混餌経口投与が毒性試験に適用可能か検討した[2.6.7.10.1 項]。

CD-1マウス（各群雌雄各18匹）に、ポサコナゾールを0、15、30、60、120及び240 mg/kg/日の用量で3週間混餌経口投与した。

15～60 mg/kg/日の範囲で、ポサコナゾールの血漿中濃度は用量に依存して増加した。120及び240 mg/kg/日群の投与4日の安楽殺直前の血漿中濃度は両群で類似しており、60 mg/kg/日群の投与21又は22日の血漿中濃度のほぼ2倍であった。血漿中濃度に性差はみられなかった。

15、30及び60 mg/kg/日群では、全例が投与21日の剖検予定日まで生存した。120及び240 mg/kg/日群では、全例が投与4日までに死亡又は安楽殺された。これらの死亡は、本薬の投与に起因すると考えられた。120及び240 mg/kg/日群の多数例で死亡又は安楽殺前に活動性の低下が観察された。

同時対照群と比較して、15、30及び60 mg/kg/日群の体重に統計学的有意差はみられなかった。

15、30及び60 mg/kg/日群の絶対摂餌量（g/日）及び相対摂餌量（g/kg/日）にも統計学的有意差はみられなかった。死亡又は安楽殺前の120及び240 mg/kg/日群の各個体では、絶対及び相対摂餌量に中等度から重度の減少がみられた。15、30及び60 mg/kg/日群の全体的な本薬摂取量は、目標

C Confidential

量からの差が7%以内であり、投与期間を通じてほぼ一定であった。120及び240 mg/kg/日群では投与1週目の摂餌量に中等度から重度の減少がみられたため、これらの群の各個体の本薬摂取量は目標摂取量を下回った。

6週齢のマウスに15、30及び60 mg/kg/日の用量で21日間混餌経口投与するとき、ポサコナゾールの混餌経口投与は適用可能であり、忍容性は良好であった。120及び240 mg/kg/日を混餌経口投与した全例は、投与4日までに死亡又は安楽殺された。

2.6.6.5.2　　マウスの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）

[資料4.2.3.4.1.2: SN[redacted]087] 参考資料

ポサコナゾールのがん原性試験の用量を設定するため、ポサコナゾールをマウスに3ヵ月間混餌経口投与する試験を実施した[2.6.7.10.2 項]。

CD-1マウス（各群雌雄各15匹）に、ポサコナゾールを0、15、60及び90 mg/kg/日の用量で3ヵ月間混餌経口投与した。

ポサコナゾールの血漿中濃度は、投与86日では雌雄とも15～90 mg/kg/日の用量で、用量に依存して増加した。平均血漿中濃度は、15 mg/kg/日から60mg/kg/日の4倍の用量増加に伴い2.7倍増加し、60 mg/kg/日から90 mg/kg/日の1.5倍の用量増加に伴い1.4倍増加した。雌の平均血漿中濃度は、雄よりわずかに高かったが、個々の動物での濃度は雌雄で重複する部分があったことから一貫した雌雄差は認められなかった。

本薬の投与に関連した死亡及び一般状態の変化はみられなかった。体重及び摂餌量に本薬の投与に関連した影響は認められなかった。全投薬群で全体的な本薬摂取量と目標摂取量の差は2%以内であった。本薬摂取量は、各群とも投与期間を通じて一定であった。

血液学的検査では、90 mg/kg/日群の雌雄で、赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）のごく軽度の減少が認められ、これに伴い骨髄の再生反応を示す網状赤血球数の増加がみられた。60及び90 mg/kg/日群では、ごく軽度のリンパ球数減少（雌雄）、及びごく軽度から軽度の好中球数減少（雄のみ）がみられた。結果として、これらの変化により90 mg/kg/日の雌を除く60及び90 mg/kg/日群で、ごく軽度の総白血球数の減少が認められた。90 mg/kg/日群の雌では、同時に好中球数及び単球数の増加がみられたことから、総白血球数の減少はみられなかった。

血液生化学的検査では、60及び90 mg/kg/日群の雌雄で、ALT の不明瞭又はごく軽度から中等度の増加がみられた。90 mg/kg/日群の雄でカリウムの軽度の増加、雌雄で総タンパクのごく軽度の減少がみられた。

器官重量では、60及び90 mg/kg/日群の雌雄で、肝臓及び脾臓の絶対及び相対重量の軽度から中等度の用量に依存した増加が認められ、その増加量は雄より雌で大きかった。60及び90 mg/kg/日群の雌では心臓及び腎臓の絶対及び相対重量にも軽度の増加が認められたが、これに伴う病理組織学的変化はみられなかった。

剖検では、主にみられた所見と本薬の投与との関連性は明らかではなかった。細菌感染に起因

C Confidential

する外耳の病変が対照群、15、60及び90 mg/kg/日群の雄でそれぞれ1、2、6及び8例、並びに15、60及び90 mg/kg/日群の雌でそれぞれ1、1及び3例にみられた。雄の外耳病変の発現頻度が見掛け上は用量依存的に増加したが、偶発的なものと考えられた。全投薬群の雄及び90 mg/kg/日群の雌で、下顎リンパ節の肥大の用量に依存した頻度増加が認められた。90 mg/kg/日群の雌雄で、腸間膜リンパ節の肥大がみられた。リンパ節肥大がみられた多数例に外耳病変が存在したことから、リンパ節肥大は炎症あるいはその原因の感染に対する二次的変化と考えられた。

病理組織学的検査では、本薬の投与に関連する変化が、60及び90 mg/kg/日群の片性又は両性で認められた。肝臓［単細胞壊死（ごく軽度から中等度）、びまん性肝細胞肥大（ごく軽度から軽度）、細胞の大小不同（高い頻度／程度）、クッパー細胞空胞化（ごく軽度から中等度）、及びクッパー細胞明瞭化（ごく軽度から中等度）］、脾臓［組織球空胞化（ごく軽度から軽度）］、腸間膜リンパ節［組織球空胞化（ごく軽度から軽度）］、下顎リンパ節［組織球空胞化（ごく軽度）］、及び肺［空胞化肺胞マクロファージの集簇（ごく軽度から軽度）］の諸臓器に変化が認められた。60及び90 mg/kg/日群の雌で、副腎皮質に変化［束状帯のびまん性空胞化（ごく軽度から軽度）、細胞の大小不同を伴うびまん性肥大（ごく軽度から中等度）、及びびまん性萎縮（中等度）］が認められた。加えて、90 mg/kg/日群の雌では、卵巣に変化［間質細胞過形成（ごく軽度から中等度）］がみられた。本薬の投与に関連した肝細胞の変化の頻度及び程度はおおむね雌で高く、変性性及び再生性の組織像と一致した。クッパー細胞の変化、並びに脾臓、リンパ節及び肺で認められた組織球及びマクロファージの空胞化はリン脂質症と一致した。雌の副腎皮質及び卵巣の変化は、アゾール系抗真菌薬で既知のステロイド合成／代謝に対する影響[資料4.3: TX23]によると考えられた。

本試験条件下、マウスに混餌経口投与したポサコナゾールの忍容性は良好であった。

2.6.6.5.3　　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）

[資料4.2.3.4.1.3: SN[redacted]089] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをマウスに104又は105週間混餌経口投与し、がん原性を評価した[2.6.7.10.3 項]。

ICR マウス（各群雌雄各50匹）にポサコナゾールを0、0、10及び30 mg/kg/日の用量で104又は105週間混餌経口投与した。高用量群（60/90 mg/kg/日群）には、60 mg/kg/日の用量で5週間（試験1～5週目）、試験6～23週目に90 mg/kg/日の用量で混餌経口投与し、試験24～56週目にはげっ歯類用の基本飼料のみ給餌した。

10及び30 mg/kg/日（試験54週目）並びに60/90 mg/kg/日（試験23週目）を投与した際の平均血漿中濃度は用量に依存して増加した。用量比が1：3：9に対して、雄では1：2.1：3.0、雌では1：2.8：3.5の比で血漿中濃度が増加した。血漿中濃度に一貫性のある性差はみられなかった。

10 mg/kg/日群の雌雄（いずれも48%）及び30 mg/kg/日群の雄（40%）の生存率は、対照群（雄：46%、雌：42%）と同様であった。30 mg/kg/日群の雌（30%）及び60/90 mg/kg/日群の雌雄の生存期間は、合併対照群又は合算した対照群より短かった。試験23週目までに60/90 mg/kg/日群の雌雄

C Confidential

各4例が、ポサコナゾールに関連して死亡又は切迫屠殺された。雌1例の死因は、重度の副腎皮質萎縮及びそれに伴う副腎皮質の機能不全と考えられた。他の動物の死因は不明であった。

10 mg/kg/日群では、一般状態に本薬の投与に関連した変化はみられなかった。試験23週目までに30及び60/90 mg/kg/日群で、本薬の投与に関連した外耳病変（発赤、痂皮、表皮剥離及び耳介喪失）の発現頻度の増加がみられた。投与期間終了時までに、30 mg/kg/日群の外耳病変の発現頻度は対照群と同様となった。体重及び摂餌量に変化はみられなかった。10及び60/90 mg/kg/日群の雌雄並びに30 mg/kg/日群の雄では、本薬摂取量が全測定時点で目標値との差が20%以内であった。30 mg/kg/日群の雌では、本薬摂取量は、試験48及び49週目以外の測定時点で目標値との差が20%以内であった（試験48及び49週目の本薬摂取量は17.7 mg/kg/日）。

眼科学的検査では、本薬の投与に関連した所見はみられなかった。

血液学的検査では、試験20～23週目にポサコナゾールの60/90 mg/kg/日群で、軽度から中等度の空胞化した好中球及びリンパ球を有する個体の発現頻度が軽度に増加した。

血液生化学的検査では、ポサコナゾールの60/90 mg/kg/日群の雌雄で、ALT のごく軽度から軽度の増加がみられた。ポサコナゾールの60/90 mg/kg/日群の雄で、AST のごく軽度から軽度の増加、雌ではごく軽度の増加がみられた。雌雄とも試験23週目に ALT 及び AST の値が最も高くなった後、投与終了に伴いその程度は軽減した。

剖検では、試験23週目の途中剖検例（60/90 mg/kg/日群及び対照群のみ）で、本薬の投与に関連する所見として、肺の変色及びリンパ節肥大の発現頻度の増加が認められた。60/90 mg/kg/日群では、おおむね投与期間終了後（休薬期間）の試験32及び57週目に、上記所見の発現頻度の低下又は消失がみられた。30及び60/90 mg/kg/日群では、途中死亡例及び投与終了後の剖検例で、リンパ節肥大の発現頻度が増加した。

病理組織学的検査では、途中死亡例及び投与終了後の検査で、本薬の投与に関連した腫瘍性変化はみられなかった。

試験23週目の病理組織学的検査（対照群と60/90 mg/kg/日群のみ評価）では、60/90 mg/kg/日群で、副腎、骨髄、心臓、肝臓、肺、リンパ節、卵巣、小腸、脾臓、胸腺、子宮及び膣に本薬の投与に関連した非腫瘍性変化が認められた。雌雄のリンパ節で組織球性過形成がみられた。また、肝臓（クッパー細胞過形成）、脾臓及び骨髄に定着するマクロファージ（組織球性細胞）に、ごく軽度から軽度あるいは中等度の過形成が認められた。これ以外の肝臓所見として、ごく軽度から軽度あるいは中等度の肝細胞肥大、単細胞壊死、有糸分裂像の増加、細胞の大小不同、巨大核及び核内封入体（細胞質の核内陥入）が観察された。雄又は雌でみられた副腎の変化として、ごく軽度から軽度あるいは中等度の皮質単細胞壊死、皮質萎縮（ごく軽度から重度）、皮質細胞の大小不同、皮質束状帯の細胞質空胞化、皮質肥大／過形成、及び網状帯の色素沈着が認められた。卵巣でごく軽度から中等度の間質細胞空胞化及び小型の黄体、ごく軽度から中等度の子宮萎縮、並びに膣粘膜でごく軽度から中等度の上皮変性が認められた。加えて、試験23週目には、リンパ節、脾臓及び小腸の腸管関連リンパ系組織（パイエル板）における単細胞壊死（アポトーシス）の発現頻度の増加、ごく軽度から重度の胸腺萎縮もみられた。肝臓、脾臓及びリンパ節で、ごく軽度から中等度の髄外造血の発現及びその発現頻度の増加が確認された。心臓でごく軽度から軽度の

Confidential

細胞浸潤、細胞変性及び筋線維空胞化がみられ、その発現頻度が増加した。リンパ節、肝臓（クッパー細胞）、肺（肺胞マクロファージ）及び小腸の腸管関連リンパ系組織でみられた、ごく軽度から軽度あるいは中等度の組織球性細胞の空胞化は、いずれもリン脂質症の変化と考えられた。投与終了後の試験32又は57週目の病理組織学的検査では、60/90 mg/kg/日群でみられたいずれの変化も、試験23週目に比べて、おおむねその発現頻度あるいは程度の減弱が認められた。投与終了後の試験57週目の検査で、リンパ節、肝臓、脾臓及び骨髄の組織球性過形成が認められなかったことは、この変化は前腫瘍性病変ではない、過形成であることを示している。

試験105週目の最終剖検及び途中死亡例の病理組織学的検査では、30及び60/90 mg/kg/日群の雌雄で、副腎、骨髄、肝臓、肺、リンパ節、卵巣、小腸、脾臓及び子宮の変化に、おおむね用量依存的な発現頻度又は程度の増加が認められた。上記の60/90 mg/kg/日群の途中剖検例及び投与後の検査例で観察された、心臓及び胸腺の所見、並びに肝臓、脾臓及びリンパ節でみられた髄外造血の発現頻度の増加を除いて、60/90 mg/kg/日群の最終剖検例及び途中死亡例の変化は、試験23週目の途中剖検例と類似しており、60/90 mg/kg/日群の死亡例で最も高い発現頻度又は程度であった。10 mg/kg/日群では、雄で低い発現頻度で認められた肺胞マクロファージの軽度の空胞化、並びに雌に低い頻度で認められたごく軽度から軽度の副腎皮質萎縮及び軽度の多巣性副腎皮質肥大を除いて、対照群と発現頻度が異なる病理組織学的変化はみられなかった。

電子顕微鏡検査では、肥大したリンパ節に存在する増殖性の組織球性細胞は、主に基底膜を欠如した大型の指状嵌入細胞であり、一次及び二次リソソーム並びに核の真性染色質を含んでいた。この形態学的特性は、単核食細胞系の細胞と一致する。検査したリンパ節では、感染性病原体及びリン脂質症を示唆する所見はみられなかった。肝類洞内に存在する増殖性の組織球性細胞（クッパー細胞）の形態を調べるために、同様に肝臓を処理した。肝細胞は肥大し、細胞サイズが大小不同であった。肝細胞の細胞質の電子密度が軽度に低かったが、時おり核に細胞質の陥入が認められた。類洞内では、多数のリソソーム並びに時に小型の細胞質空胞及び中等度の異染色質を含む卵円形又は凹凸のある核を有した、1～4個の軽度から高度に濃縮した小型の角張った細胞の散在又は集合が認められた。形態学的にこの細胞は食細胞（クッパー細胞）と一致していた。

以上、ポサコナゾールをマウスに10及び30 mg/kg/日で104又は105週間まで、並びに60 mg/kg/日で5週間、その後90 mg/kg/日で18週間混餌経口投与した結果、がん原性は認められなかった。10及び30 mg/kg/日群の雄の生存率は、対照群と同様であった。30 mg/kg/日群の雌及び60/90 mg/kg/日群の雌雄における生存期間は対照群より短かった。リンパ節、肝臓、脾臓及び骨髄で組織球過形成が観察された。60/90 mg/kg/日群ではこれらの所見が投与終了により退縮し、投与を継続した他の投薬群で進行しなかったこと、また、いずれの投薬群でも転移性所見がみられなかったことから、これらの変化は過形成であり、前腫瘍性病変ではないと考えられた。

本がん原性試験で感染性因子が死亡率の上昇に関わった可能性があったことから、異なる試験施設で異なる生産場の同一系統の CD-1マウスを使用して再試験を実施した。

C Confidential

2.6.6.5.4　　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）

[資料4.2.3.4.1.4: SN[redacted]028] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをマウスに104週間混餌経口投与し、がん原性を評価した[2.6.7.10.4項]。

6週齢の CD-1マウス（各群雌雄各50匹）に、ポサコナゾールを0、0、10及び30 mg/kg/日の用量で104～106週間混餌経口投与した。別途、同様に90 mg/kg/日を48週間投与し、その後60 mg/kg/日で雄には13週間、雌には29週間投与した（90/60 mg/kg/日群）。

10、30及び90 mg/kg/日で投与した際のポサコナゾールの血漿中濃度は、用量依存的に増加し、性差はみられなかった。

10 mg/kg/日群の雌雄及び30 mg/kg/日群の雄の死亡率は対照群と同様であった。30 mg/kg/日群の雌の死亡率は対照群を統計学的に有意（P=0.0274）に上回った。90/60 mg/kg/日群の雌雄でも、死亡率が対照群を統計学的に有意（P<0.0001）に上回った。90/60 mg/kg/日群では、雄の投与18週目以降、雌の投与3週目以降の死亡率が対照群より高かった。投与48週目では、対照群の死亡率が0%～6%の範囲であるのに対して、90 mg/kg/日群の死亡率は雄で48%、雌で28%であった。90 mg/kg/日群の死亡率が高かったことから、投与49週目から同群の用量を60 mg/kg/日に減量した。投与60週目では、対照群2群の雄の死亡率が4%及び12%であるのに対し、90/60 mg/kg/日群の雄の死亡率は64%であった。90/60 mg/kg/日群で残った雄の17例を投与61週目に剖検した。投与76週目では、対照群の雌の死亡率が18%であるのに対して、90/60 mg/kg/日群の雌は60%であった。90/60 mg/kg/日群で残った雌の20例を投与77週目に剖検した。

10 mg/kg/日群で、本薬の投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。30及び90/60 mg/kg/日群の雌雄で、外耳病変（発赤、痂皮、腫大、表皮剥離及び耳介喪失）の発現頻度が増加した。

10 mg/kg/日群では、触診で腫瘤を認めた例数は対照群と同様の範囲であった。30 mg/kg/日群では、触診で腫瘤を認めた例数は対照群と同様の範囲であったが、数例で複数の腫瘤が認められた。90/60 mg/kg/日群の雌雄では、触診で腫瘤を認めた例数は対照群を上回った。90/60 mg/kg/日群のほとんどの例で、複数の腫瘤（1例当たり2～6個）が認められた。一部の例では、触診による腫瘤は剖検で認められたリンパ節の所見に関連すると考えられた。10 mg/kg/日群の雌1例、30 mg/kg/日群の雄2例及び90/60 mg/kg/日群の雌5例では、触診による腫瘤は剖検で認められたリンパ節の所見に関連すると考えられた。対照群の雌1例、90/60 mg/kg/日群の雄1例及び雌3例について、触診でみられた腫瘤を病理組織学的検査に供した。対照群の腫瘤は、毛嚢上皮腫に関連すると考えられた。90/60 mg/kg/日群の4例の腫瘤は、各種リンパ節における中等度の髄質組織球の過形成に関連すると考えられた。この所見は、先に実施したマウス2年間投与がん原性試験（SN[redacted]089）[2.6.6.5.3 項]でも認められている。

10及び30 mg/kg/日群の雌雄並びに90/60 mg/kg/日群の雌では、体重に本薬の投与の影響はみられなかった。剖検前の最終測定時点（投与61週目）には、90/60 mg/kg/日群の雄の体重が対照群と比べて18%～19%低かった。これは90/60 mg/kg/日群の雄で投与57～61週目の間に、体重が減少したためと考えられた。

摂餌量に本薬の投与に関連した影響はみられなかった。

Confidential

全体的な本薬摂取量については、全用量で目標値との差が6%以内であった。各用量における本薬摂取量は、いずれの測定時点でも一定であった。

眼科学的検査では、本薬の投与に関連した所見はみられなかった。

血液学的検査では、10 mg/kg/日群で、本薬の投与に関連した変化はみられなかった。30 mg/kg/日群の雌雄で、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽度の減少がみられた。この変化は、90/60 mg/kg/日群の投与61（雄）及び77週目（雌）でもみられた。

剖検では、30及び90/60 mg/kg/日群の片性又は雌雄で、本薬の投与に関連した所見が認められた。肝臓（90/60 mg/kg/日群の雄で蒼白部位、90/60 mg/kg/日群の雌で結節及び腫瘤）、肺（90/60 mg/kg/日群の雌雄で蒼白部位）、下顎リンパ節（90/60 mg/kg/日群の雄で肥大）、皮膚（30及び90/60 mg/kg/日群の雄並びに90/60 mg/kg/日群の雌で痂皮形成）、腎臓（30及び90/60 mg/kg/日群の雌で腎盂拡張）、尿管（30及び90/60 mg/kg/日群の雌で拡張）、膀胱（30及び90/60 mg/kg/日群の雌で拡張）の諸臓器で変化がみられた。

病理組織学的検査では、本薬の投与に関連した腫瘍性変化として、90/60 mg/kg/日群の雌で肝細胞腺腫の発現頻度に軽度の増加がみられ、同変化は対照群2群では50例中0又は1例に、90/60 mg/kg/日群では49例中5例に認められた。90/60 mg/kg/日群の雌における肝細胞腺腫の発現頻度の増加（P=0.0236）は、一般的によくみられる腫瘍の発現頻度と比べて統計学的な有意差は認められなかった（P<0.005）。90/60 mg/kg/日群では、雌雄の生存率が減少したことから、本用量は明らかに最大耐量を超えていた。肝細胞線腫は、毒性標的臓器である肝臓における忍容性がない用量の長期曝露と毒性傷害の結果と考えられた。

非腫瘍性の病理組織学的変化として、全投薬群の片性又は雌雄の肝臓で、ごく軽度から中等度のクッパー細胞空胞化、ごく軽度から軽度の単細胞壊死、ごく軽度から軽度の肝細胞巨大核、ごく軽度から中等度の核内封入体、ごく軽度から中等度の肝細胞肥大、ごく軽度から中等度のクッパー細胞過形成、及びごく軽度から中等度の細胞の大小不同の変化が観察された。また、30及び90/60 mg/kg/日群の片性又は雌雄で、肝臓（ごく軽度から中等度の混合型細胞変性巣、ごく軽度から中等度の好酸性細胞変性巣、ごく軽度から重度の再生性肝細胞過形成、及びごく軽度から軽度の胆管過形成）、副腎（皮質球状帯にごく軽度から中等度の細胞空胞化、皮質束状帯にごく軽度から中等度の細胞空胞化、マクロファージのごく軽度から中等度の色素沈着、ごく軽度から軽度の限局性／多巣性単核細胞浸潤、ごく軽度から中等度の限局性／多巣性又はびまん性の皮質肥大、ごく軽度から中等度の限局性／多巣性皮質過形成、及びごく軽度から重度の皮質萎縮）、骨髄（ごく軽度の組織球過形成）、リンパ節（ごく軽度から中等度の髄質組織球過形成、及びごく軽度の組織球空胞化）、卵巣（ごく軽度から中等度の小型の黄体、及びごく軽度から中等度の間質細胞空胞化）、並びに脾臓（ごく軽度から軽度の組織球過形成）の諸臓器に変化が認められた。

電子顕微鏡検査では、本薬の投与に関連した変化として、90/60 mg/kg/日群の雌雄の肝臓で、対照群と比較してごく軽度から軽度のミトコンドリア数増加、ごく軽度から中等度の粗面小胞体増加及びごく軽度から中等度の滑面小胞体増加の種々の特徴のある変化が認められた。さらに、一部の肝細胞では、細胞質中に多数の膜結合型及び遊離型のラメラ構造が認められた。クッパー細胞の数が増加し、膜性残屑を含むリソソーム顆粒で膨満していた。肝細胞及びクッパー細胞にみ

Confidential

られたラメラ構造の電顕組織像は、リン脂質症の所見と一致していた。その他の病理組織学的所見として、一部の動物では、細胞の大小不同、肝細胞の単細胞壊死及び細胞質陥入による核内封入体も確認された。

マウスの3ヵ月間投与用量設定試験（SN[redacted]087）[2.6.6.5.2 項]あるいは初回の2年間投与がん原性試験（SN[redacted]089）[2.6.6.5.3 項]でみられた所見は、この2年間投与がん原性追加試験でも認められた。みられた主な所見は、30及び90/60 mg/kg/日群の外耳病変（発赤、痂皮、腫大、表皮剥離及び耳介喪失）、30及び90/60 mg/kg/日群のリンパ節の髄質組織球過形成、骨髄又は脾臓の組織球過形成、リン脂質症（90/60 mg/kg/日群のリンパ節で組織球性細胞の空胞化、及び全投薬群のクッパー細胞の空胞化）、30及び90/60 mg/kg/日群の副腎の変化（皮質萎縮、皮質過形成、限局性／多巣性又はびまん性皮質肥大、球状帯又は束状帯の細胞空胞化、マクロファージの色素沈着、及び単核細胞浸潤）、並びに90/60 mg/kg/日群の卵巣の変化（小型の黄体及び間質細胞の細胞質空胞化）であった。

2.6.6.5.5　　ラットの4週間混餌経口投与がん原性予備試験（原薬）

[資料4.2.3.4.1.5: SN[redacted]258] 参考資料

本予備試験では、ポサコナゾールをラットに4週間混餌経口投与した際の血漿中濃度を測定し、混餌経口投与が毒性試験に適用可能か検討した[2.6.7.10.5 項]。

SD ラット（各群雌雄各10匹）に、ポサコナゾールを0、15、30及び60 mg/kg/日の用量で4週間、120 mg/kg/日で5～11日間又は240 mg/kg/日で3～7日間混餌経口投与した。

15及び30 mg/kg/日の投与では、投与28日の血漿中ポサコナゾール濃度がほぼ用量に比例して増加した。30及び60 mg/kg/日の間では、投与28日の血漿中濃度の増加が用量比を下回った。120及び240 mg/kg/日の投与で、投与1及び2週目に瀕死状態のために切迫屠殺する直前に採取したサンプルの血漿中濃度は、60 mg/kg/日を28日間投与した際の血漿中濃度とおおむね同程度であった。

15、30及び60 mg/kg/日群では、全例が投与28日の剖検予定日まで生存した。120及び240 mg/kg/日群は、全例が投与1又は2週目に死亡又は瀕死状態のために切迫屠殺された。これらは、本薬の投与による死亡と考えられた。

15及び30 mg/kg/日群では、対照群と比較して体重に統計学的な有意差はみられなかった。60、120及び240 mg/kg/日群では、本薬の投与に関連した体重の変化が認められた。60 mg/kg/日群の雌雄では、投与1～4週目の体重が対照群を下回った。60 mg/kg/日群の一部の例では、投与1又は2週目にごく軽度から軽度の体重減少がみられ、その後投与期間終了まで体重が増加した。投与期間終了時には、60 mg/kg/日群の体重は対照群と比べて雄で16.8%、雌で10.3%それぞれ低かった。120及び240 mg/kg/日群の雄では、投与1週目の終わりに体重が12%～15%減少し、統計学的に有意差が認められた。120及び240 mg/kg/日を投与した雌では、全例が投与1週目の体重測定までに死亡した。

15 mg/kg/日群で本薬の投与に関連した摂餌量の変化はみられなかった。30 mg/kg/日群の雌では、投与2、3及び4週目の相対摂餌量（g/kg/日）に軽度ながら統計学的に有意な減少が認められた。

Confidential

60、120及び240 mg/kg/日群では、投与期間を通じて絶対摂餌量（g/日）及び相対摂餌量に、対照群と比べて軽度から重度の減少がみられた。60、120及び240 mg/kg/日群でみられた摂餌量の減少は、これらの群で対照群と比較して体重が減少したことと関連があると考えられた。

投与1週目の本薬摂取量は、全投薬群で計画した摂取量を下回った。しかし、その後15、30及び60 mg/kg/日群の本薬摂取量が増加したため、全体的な本薬摂取量は計画した本薬摂取量との差が1%以内であった。120及び240 mg/kg/日群の雌雄では、摂餌量に中等度から重度の減少がみられたため、これらの群では各個体の投与1及び2週目の本薬摂取量が計画した摂取量を下回った。

ポサコナゾールを雄に15及び30 mg/kg/日の用量、雌に15 mg/kg/日の用量で混餌経口投与したところ、本薬の摂取量は予定のとおりであった。雌に30 mg/kg/日の用量、並びに雌雄に60、120及び240 mg/kg/日の用量で混餌投与した結果、予定したより摂取量は低かった。また、15、30及び60 mg/kg/日を28日間混餌経口投与した際の忍容性は良好であった。120 mg/kg/日を11日間、及び240 mg/kg/日を7日間混餌経口投与した際の忍容性は不良であった。

2.6.6.5.6　　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）

[資料4.2.3.4.1.6: SN[redacted]086] 評価資料

2年間がん原性試験の用量を設定するため、ポサコナゾールをラットに3ヵ月間混餌経口投与する試験を実施した[2.6.7.10.6 項]。

SD ラット（各群雌雄各15匹）にポサコナゾールを0、5、30及び60 mg/kg/日の用量で3ヵ月間混餌経口投与した。

投与89日の雄の血漿中ポサコナゾール濃度は、5及び60 mg/kg/日の用量範囲で用量依存的に増加した。雌では、5及び30 mg/kg/日の用量範囲で用量依存的に増加したが、60 mg/kg/日の血漿中濃度は30 mg/kg/日の値より軽度に低かった。おおむね雌の血漿中濃度の方が雄より高かったが、60 mg/kg/日の雄の血漿中濃度は雌と同様、又は雌より若干高い値であった。

投与期間中、5 mg/kg/日群の全例が生存した。30 mg/kg/日群の雌1例並びに60 mg/kg/日群の雄1例及び雌6例で、本薬の投与に関連した死亡が認められた。

全投薬群で本薬の投与に関連した一般状態の変化が認められた。5 mg/kg/日群の雄1例並びに30及び60 mg/kg/日群の雌雄数例で、対照群と比較して着色鼻汁の発現頻度の増加が認められた。その他の一般状態の変化として、30及び60 mg/kg/日群で、泌尿生殖器周囲被毛の汚れ（軽度から中等度の汚れ、軽度から重度の赤色化）、軟便、糞便減少、活動性低下、眼の分泌物（片眼又は両眼、30 mg/kg/日群の雌1例では黄色）、円背位、異常歩行及び跛行が認められた。

体重において、対照群と比較して、30 mg/kg/日群の雄及び60 mg/kg/日群の雌雄で本薬の投与に関連する減少が認められた。5 mg/kg/日群の雌雄及び30 mg/kg/日群の雌の体重においては、対照群と比較して、特記すべき変化は認められなかった。しかしながら、個体別にみると、30 mg/kg/日群の雌2例で体重の減少がみられ、これらの減少は本薬の投与に起因すると考えられた。

30及び60 mg/kg/日群の体重の減少は、投与1及び2週目でみられた軽度から重度の摂餌量の減少及びそれ以降の投与期間でも数例に継続的にみられたごく軽度から軽度の摂餌量の減少に起因し

Confidential

ていた。

全体的な本薬の平均摂取量は、目標摂取量の2%以内であった。30及び60 mg/kg/日群における本薬摂取量は、投与1週目で摂餌量の減少が認められたため、目標摂取量よりわずかに低かった。

血液学的検査では、30及び60 mg/kg/日群の雄あるいは雌で、本薬の投与に関連した変化が認められた。30及び60 mg/kg/日群の雌雄で、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットのごく軽度から軽度の減少がみられ、これに伴い、MCV 及び網状赤血球数の増加が認められた。また、多染性赤血球及び赤血球大小不同の発現増加並びに有核赤血球の発現が認められ、骨髄赤血球系の再生性反応が示唆された。これらの群の数例において、異型赤血球、小赤血球あるいは破砕赤血球の発現の増加が認められた。30及び60 mg/kg/日群の雌雄で、好中球数及び単球数の軽度の増加、並びにリンパ球数、好酸球数あるいは好塩基球数のごく軽度の増加がみられたことにより、総白血球数のごく軽度から中等度の増加が認められた。30及び60 mg/kg/日群の雌雄でリンパ球に軽度から重度の空胞化が認められた。これはリン脂質症を示唆する変化と考えられた。

血液生化学的検査では、主に30及び60 mg/kg/日群で、本薬の投与に関連する変化が認められた。30及び60 mg/kg/日群の雌雄で、ALT、AST、AP あるいは γ-グルタミルトランスフェラーゼのごく軽度から中等度の増加が認められた。30及び60 mg/kg/日群で、対照群と比較して、コレステロールのごく軽度あるいは軽度の増加が認められた。30及び60 mg/kg/日群の雌雄で、トリグリセリドの中等度の減少が認められた。30及び60 mg/kg/日群の雄あるいは雌で、総タンパク及びアルブミンのごく軽度から軽度の減少並びにグロブリンの不明確からごく軽度の減少が認められたが、全般的に A／G 比に変化は認められなかった。全投薬群の雌並びに30及び60 mg/kg/日群の雄で、クロールのごく軽度から軽度の減少が認められた。全投薬群でカリウムのごく軽度から軽度の減少が認められたが、直接的な用量依存性はみられなかった。

器官重量では、全投薬群で、本薬の投与に関連した統計学的に有意な変化が認められた。5 mg/kg/日群で、対照群と比較して、雄の脾臓重量並びに雌の肝臓及び副腎重量の増加が認められた。30及び60 mg/kg/日群の雌雄では、肝臓、脾臓、副腎及び肺重量の増加が認められた。30及び60 mg/kg/日群の雌で、胸腺重量の増加及び子宮重量の減少が認められた。30 mg/kg/日群の雄でも胸腺重量の増加が認められた。

剖検では、全投薬群（主に30及び60 mg/kg/日群）で、本薬の投与に関連した所見が認められた。5 mg/kg/日群でみられた変化は、雌1例における肺の限局性変色のみであった。30及び60 mg/kg/日群で、肺の限局性変色（雌のみ）及び斑紋（雌雄）が認められた。30 mg/kg/日群の雌1例で肺のびまん性変色が認められた。30及び60 mg/kg/日群の雌雄で、脾臓及びリンパ節の肥大が認められた。60 mg/kg/日群の雄並びに30及び60 mg/kg/日群の雌で副腎の肥大が認められ、また、60 mg/kg/日群で肝臓の肥大が認められた。30及び60 mg/kg/日群で、小型の子宮及び前立腺が認められた。60 mg/kg/日群の雄1例で小型の精巣上体及び精巣が認められた。30 mg/kg/日群の雄1例で精巣の水腫が認められた。60 mg/kg/日群の個々の雄で後肢の変色及び変形がみられ、また、雄1例及び雌1例で前肢の変色が認められた。

病理組織学的検査では、全投薬群で本薬の投与に関連した所見が認められた。30 mg/kg/日群の雌数例及び60 mg/kg/日群のほとんどの例で大腿骨、胸骨又は下顎骨の厚みの減少が認められた。

C Confidential

30 mg/kg/日群の雌1例及び60 mg/kg/日群の雌雄各2例で前肢あるいは後肢の骨折又は仮骨が認められた。30及び60 mg/kg/日群のほとんどの雄及び多数の雌で臼歯の歯根膜の肥大及び過形成と考えられる変化が認められた。5 mg/kg/日群の雌2例並びに30及び60 mg/kg/日群のほとんどの例で、胸骨、大腿骨又は下顎骨の骨髄細胞過多が認められた。5 mg/kg/日群の雌1例並びに30及び60 mg/kg/日群のほとんどの例で、肝臓のごく軽度から重度の門脈周囲性肝細胞肥大が認められ、雌における発現頻度及び程度が雄より高かった。この変化は肝臓重量の増加に関連しているものと考えられた。30 mg/kg/日群の雄1例及びほとんどの雌並びに60 mg/kg/日群の多数例で門脈周囲に多核肝細胞が認められた。30及び60 mg/kg/日群のほとんどの例で、少数の好中球と空胞化した組織球、リンパ球及び形質細胞で構成された門脈周囲性の少数の白血球単核細胞浸潤が認められた。30及び60 mg/kg/日群のほとんどの例で、空胞化クッパー細胞が認められた。投薬群のほとんどの例で、副腎束状帯あるいは網状帯のびまん性空胞化が認められた。30及び60 mg/kg/日群のほとんどの雌雄で、副腎皮質のびまん性肥大が認められた。これらの変化は副腎重量の増加に関連しているものと考えられた。5 mg/kg/日群の雌1例並びに30及び60 mg/kg/日群のほとんどの例で、副腎皮質の束状帯あるいは網状帯の変性あるいは壊死が認められた。

全身性反応であることを示す空胞化した組織球が以下の組織で認められた。1）全投薬群の1箇所以上のリンパ節、2）全投薬群の気管支随伴リンパ組織、3）30 及び60 mg/kg/日群の多数例の腸管関連リンパ組織、4）30及び60 mg/kg/日群の全例の胸腺、5）5 mg/kg/日群の雄2例並びに30及び60 mg/kg/日群の全例の脾臓、6）30及び60 mg/kg/日群の骨髄、7）30 mg/kg/日群の雌2例の副腎皮質、8）5 mg/kg/日群の雄1例並びに30及び60 mg/kg/日群の数例の下垂体前葉嚢。空胞化組織球の浸潤は、30及び60 mg/kg/日群でみられた胸腺及び脾臓重量の増加に関連しているものと考えられた。5 mg/kg/日群の数例並びに30及び60 mg/kg/日群のほとんどの例で、肺の限局性の肺胞マクロファージ集簇が認められた。30及び60 mg/kg/日群における本病理組織学的変化は、肺重量の増加及び剖検でみられた肺の変色／斑紋に関連すると考えられた。30及び60 mg/kg/日群で、細気管支の肥厚、限局性好中球浸潤及び間質性線維化が認められ、これらの変化は限局性の肺胞マクロファージ集簇による終末細気管支の虚脱に対する二次的反応と考えられた。各種組織における空胞化組織球、肝臓の空胞化したクッパー細胞及び肺胞マクロファージ集簇の発現は、全身性のリン脂質症と一致する所見である。ポサコナゾールのラットの他の試験でも同様の所見が認められている（SN[redacted]074）[2.6.6.3.1 項]（SN[redacted]076）[2.6.6.3.2 項]。

雌雄の生殖器における病理組織学的変化については、ポサコナゾールがステロイド産生に影響を及ぼすことから（SN [redacted]379）[2.6.5.10E 項]、毒性学的意義がある変化と考えられた。30及び60 mg/kg/日群の雄数例で、精子形成障害、精巣上体の精子減少及び精巣上体管腔内の異常精子細胞が認められ、精巣、前立腺及び精嚢の萎縮も認められた。全投薬群の雌で、卵巣の間質細胞の明瞭化、卵巣萎縮、黄体減少及び黄体空胞化が認められた。30 mg/kg/日群の雌3例及び60 mg/kg/日群のほとんどの雌で、子宮の萎縮が認められた。子宮の萎縮は重量の減少と関連していた。30 mg/kg/日群の雌数例及び60 mg/kg/日群のほとんどの雌で、膣上皮の萎縮が認められた。

全投薬群の雌雄で心筋線維変性の発現頻度の増加が認められた。30及び60 mg/kg/日群の雌雄で、腎皮質尿細管における細胞質空胞化の発現頻度の増加が認められた。

C Confidential

5 mg/kg/日群の少数例並びに30及び60 mg/kg/日群のほとんどの例で、ハーダー腺のポルフィリン色素沈着の増加が認められた。30及び60 mg/kg/日群の多数例で、下顎唾液腺の粘液上皮の細胞質空胞化が認められた。

30及び60 mg/kg/日群の雌並びに60 mg/kg/日群の雄で、本薬の投与に関連した死亡、四肢の骨折及び骨減少並びに軽度の貧血が認められたことから、ラットのがん原性試験において、雄で30 mg/kg/日、雌で30 mg/kg/日未満の用量が忍容性のある用量と考えられた。

2.6.6.5.7　　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）

[資料4.2.3.4.1.7: SN[redacted]088] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをラットに2年間混餌経口投与した際のがん原性を評価した[2.6.7.10.7 項]。

SD ラット（各群雌雄各50匹）にポサコナゾールを0、0、5、10及び20（雌のみ）mg/kg/日の用量で、104～106週間混餌経口投与した。また、雄50匹に30 mg/kg/日の用量を最長80週間投与した。

30 mg/kg/日までの用量において、血漿中ポサコナゾール濃度は用量依存的に増加した。血漿中濃度に性差が認められ、おおむね雄より雌の方が高かった。

雄では、5及び10 mg/kg/日群（それぞれ40%及び34%）並びに30 mg/kg/日群の生存率は、対照群を合算した生存率と比較して統計学的に有意に低かった。投与80週目に、30 mg/kg/日群の生存していた雄9例を安楽死させた。雌では、5及び10 mg/kg/日群の生存率（それぞれ80%及び72%）は、対照群と同様であった。20 mg/kg/日群の雌の生存率（32%）は、対照群を合算した生存率と比較して有意に低かった。本薬の投与による腫瘍発現に関連した死亡は認められなかった。5 mg/kg/日群の雄を除き、死亡率の増加は、剖検時に認められた肺の変色、膨満、肥大及び虚脱不全、並びに病理組織学的検査で認められた肺胞マクロファージの中等度から重度の細胞質空胞化（肺のリン脂質症）に主に関連していた。肺のリン脂質症に関連した二次的変化で、かつ死亡に関連した剖検所見として、10、20及び30 mg/kg/日群で心臓の肥大／拡幅／拡張、20及び30 mg/kg/日群で胸腔内容物の変化／胸水／滲出液が認められた。肺のリン脂質症に関連した病理組織学的変化として、20 mg/kg/日群の死亡した1例で認められた小葉中心性肝細胞壊死及び肺水腫が認められた。10及び30 mg/kg/日群の雄各1例並びに5及び20 mg/kg/日群の雌で肢の骨折がみられたため、これらの動物を切迫屠殺した。これらの群において、骨肥大及び変形も認められた。5 mg/kg/日群の雄における主な死因は肺のリン脂質症又は肢の骨折によるものではなかったが、対照群と比較して5 mg/kg/日群の雄で生存率が低下したことは本薬の投与に関連した変化と考えられた。10及び30 mg/kg/日群の雄並びに全投薬群の雌でみられた下垂体腺腫に起因した死亡に関しては、ポサコナゾールの曝露量増加と負の相関が認められた。

全投薬群の雌雄で、骨折あるいは骨菲薄化による肢の変形、歩行異常、姿勢異常、あるいは跛行が認められた。5及び30 mg/kg/日群の雄、5 mg/kg/日群の雌1例並びに20 mg/kg/日群の雌で呼吸異常（努力呼吸、浅速呼吸、湿性ラ音又は喘ぎ呼吸）あるいはチアノーゼ様症状が認められた。呼吸異常及びチアノーゼ様症状については、これらの群で認められた肺のリン脂質症に関連して

C Confidential

いた可能性がある。30 mg/kg/日群の雄数例で眼の褪色が認められた。全投薬群の雄並びに10及び20 mg/kg/日群の雌で、対照群と比較して鼻汁あるいは着色鼻汁の発現頻度の増加が認められた。

雌雄で本薬の投与に関連した触診可能な腫瘤の種類及び頻度の増加は認められなかった。

全投薬群の雌の体重及び体重増加量は、対照群の値と同様であった。全投薬群の雄で、体重及び体重増加量の減少が認められた。投与104週目に5及び10 mg/kg/日群の雄の体重は対照群と比較してそれぞれ11.8%及び11.5%低かった。安楽殺前の投与79週目の測定では、30 mg/kg/日群の雄の体重は対照群と比較して24.2%低かった。

摂餌量に本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

全体的な本薬摂取量は、全投薬群における目標摂取量の±1%以内であった。

眼科学的検査では、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査では、投与105週目の全投薬群（この測定時点で存在しない30 mg/kg/日群の雄を除く）の値を投与52週目の値と比較したとき、対照群及び全投薬群で、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットのごく軽度から軽度の減少が認められ、用量との間に負の相関が認められた（すなわち、対照群で最も大きな減少がみられ、5、10及び20 mg/kg/日群で用量の増加とは逆に程度の減弱がみられた）。この変化に伴い、網状赤血球数は対照群で最も高く、投薬群では用量の増加に伴い網状赤血球数の増加の程度は減弱した。赤血球数、ヘモグロビンあるいはヘマトクリットの減少と網状赤血球数の増加を含めた変化の程度は雄よりも雌の方が強かった。

死亡例の剖検において本薬の投与に関連しているが、死亡に直接関与しない所見として、全投薬群の雌並びに10及び30 mg/kg/日群の雄の副腎の肥大、20及び30 mg/kg/日群の脾臓の肥大及び小型の胸腺が認められた。30 mg/kg/日群で小型の精巣、10及び30 mg/kg/日群で小型の精嚢、全投薬群の雄で小型の前立腺、並びに20 mg/kg/日群で卵巣の変色が認められた。20 mg/kg/日群の雌1例で骨の変形が認められた。計画剖検における本薬の投与に関連した剖検所見として、全投薬群の雌並びに10及び30 mg/kg/日群の雄で副腎の肥大が認められた。全投薬群で肺の変色が、30 mg/kg/日群の雄で肺の虚脱不全が認められた。10 mg/kg/日群の雄1例で心臓の肥大が認められた。全投薬群の雌雄で、骨肥大／骨折／骨の変形が認められた。30 mg/kg/日群で小型の精巣、10 mg/kg/日群で小型の精嚢、5及び10 mg/kg/日群で小型の前立腺が認められた。30 mg/kg/日群の雄で脾臓の肥大及び小型の胸腺が認められた。生存例及び死亡例でみられたいくつかの剖検所見において、発現頻度とポサコナゾールの用量との間に負の相関が認められた。20及び30 mg/kg/日群の方が他の群より下垂体肥大がみられた動物は少なく、下垂体に結節は認められなかった。全投薬群の雌並びに10及び30 mg/kg/日群の雄の方が他の群より、皮膚腫瘤がみられた動物は少なかった。10 mg/kg/日群の死亡例及び20 mg/kg/日群の雌の方が他の群より、乳腺腫瘤がみられた動物は少なかった。また、これらの群の雌（生存例及び死亡例）で、乳腺嚢胞がみられた動物は認められなかった。小型の胸腺及び卵巣の変色を除き、剖検所見については関連する病理組織学的変化が認められた。

病理組織学的検査では、20及び30 mg/kg/日群で本薬の投与に関連した副腎の良性及び悪性褐色細胞腫並びに副腎皮質癌及び皮質腺腫の発現頻度（ともに合算）の増加が認められた。Peto 検定により、対照群と比較して30 mg/kg/日群の雄で良性褐色細胞腫（P=0.0020）並びに良性及び悪性

C Confidential

褐色細胞腫（合算）（P=0.0033）の発現に有意な増加傾向が認められた。20 mg/kg/日群の雌で副腎良性褐色細胞腫、良性皮質腺腫、良性及び悪性褐色細胞腫（合算）、並びに皮質腫瘍（合算）の発現に有意な増加傾向（P<0.0001）が認められた。20 mg/kg/日群の雌で副腎皮質癌の発現にも有意な増加傾向（P=0.0151）が認められた。前述のように、下垂体腺腫の発現頻度はポサコナゾールの用量と負の相関を示したが、この変化に加え、20 mg/kg/日群の雌では乳腺の線維腺腫及び嚢胞（非腫瘍性病変）は認められなかった。5及び10 mg/kg/日群の雌では乳腺の線維腺腫及び嚢胞は少なかった。

非腫瘍性病変として、以前に実施したラットの複数の試験でも観察されている本薬の投与に関連した副腎の変化、上皮小体の空胞化、骨菲薄化及び骨折、精嚢、前立腺及び精巣間質細胞の萎縮、卵巣間質細胞の過形成、並びにリンパ系器官、骨髄、皮膚及び肝臓におけるリン脂質症に起因したマクロファージの空胞化が観察された。以前に実施したラットの試験では観察されていない本薬の投与に関連した変化として、肝臓変異細胞巣、骨格筋変性、糸球体腎症、腎臓尿細管の円柱及び色素沈着、心筋線維肥大、肺のコレステリン結晶、胆管増生、肝細胞巨大核並びに神経細胞の所見が認められた。神経細胞の所見として、対照群と比較して延髄薄束核における神経膠症の発現頻度及び程度の増加、脳及び脊髄の軸索肥大、胃神経叢及び複数器官における神経節の神経細胞の空胞化、神経網の空胞化並びに小腸神経節の神経封入体が認められた。

高用量群の雄（30 mg/kg/日）及び雌（20 mg/kg/日）において、本薬の投与に関連した副腎腫瘍（良性あるいは悪性褐色細胞腫、皮質癌並びに皮質腺腫）の増加が認められた。副腎腫瘍は、副腎の皮質細胞及び髄質細胞の変性並びにそれに伴う再生に対する適応性反応と解釈される。副腎における変化として、単細胞壊死、嚢胞変性、肥大及び過形成が認められた。また、脂肪蓄積及びびまん性の皮質細胞空胞化も認められた。いずれの投薬群においても、他の腫瘍種の発現に関し本薬の投与に関連した増加は認められなかった。全身毒性に関する無毒性量は特定できなかった。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1　雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する用量設定試験（原薬）

[資料4.2.3.5.1.1: SN[redacted]073] 参考資料

雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で用いる用量を設定するために本試験を実施した[2.6.7.11 項]。

SD ラットを用いて雄（各群8匹）には、ポサコナゾールを0（0.4%MC）、5、15、45、90及び180 mg/kg/日の用量で、交配前21日間及び交配期間終了時まで投与した。交配用の雌は無処置とした。雌（各群8匹）には、ポサコナゾールを0（0.4%MC）、3、6、15、30及び45 mg/kg/日の用量で、交配前14日間及び交尾後（妊娠）7日まで投与した。交配用の雄は無処置とした。

ポサコナゾールを投与した雄では、雄の体重は対照群の値とすべての測定時点で同様であった。いずれの群においても有害な臨床症状は認められなかった。対照群と比較して、副腎重量に変化

Confidential

は認められなかった。これらの雄と交配させた雌における黄体数、着床数、生存胚及び死亡胚（吸収胚）数は対照群の値と同様であった。

ポサコナゾールを投与した雌では、体重は対照群の値とすべての測定時点で同様であった。いずれの群においても、有害な臨床症状は認められなかった。剖検において、雌3例（6、15及び30 mg/kg/日群の各1例）で脾臓の肥大が認められた。黄体数及び着床数（総数及び生存数）は対照群の値と同様であった。3、6、15及び30 mg/kg/日群の吸収胚数は対照群の値と同様であったが、45 mg/kg/日群の吸収胚数は対照群と比較して有意に増加した（P<0.05、対照群の0.3に対し、45 mg/kg/日群で1.9）。全投薬群において、対照群と比較して、副腎重量の増加が認められた。

以上、雄に最大180 mg/kg/日を投与した結果、受胎能に影響は認められなかった。雌に45 mg/kg/日を投与した結果、妊娠率に変化は認められなかった。この試験でみられた吸収胚数の増加は、本試験（SN[redacted]085）で同所見が認められなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。

2.6.6.6.1.2　　雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（原薬）

[資料4.2.3.5.1.2: SN[redacted]085] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールを雌ラットに交配前14日（配偶子形成の1サイクル以上）から、交配及び妊娠7日まで継続して投与し、雌の受胎能及び妊娠初期に対する影響を評価した[2.6.7.12.1 項]。

ポサコナゾールを0.4%MC に懸濁し、雌 SD ラット（各群25匹）に0、5、15及び45 mg/kg/日の用量で、1日1回強制経口投与した。交配前14日間に投与を開始した。交配期間は、無処置の雄との交尾が確認されるまでの最長3週間とした。投与は交配期間及び交尾後（妊娠）7日まで継続して実施した。

計画剖検まで全例が生存した。いずれの投与群においても本薬の投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。体重、体重増加量及び摂餌量にいずれの投与群においても本薬の投与に関連した影響は認められなかった。

妊娠率（%＝妊娠が確認された雌動物数／交配に用いた雌動物総数×100）に本薬の投与による影響はなかった。黄体数、着床数、吸収胚数及び胎児数（生存及び死亡）は全群で同様であった。性周期は全例で正常であった。投薬群における雌交尾率（%＝交尾が認められた雌動物数／交配に用いた雌動物総数×100）及び雌受胎率（%＝妊娠が確認された雌動物数／交尾が認められた雌動物総数×100）は、対照群と同様であった。

以上より、雌の交尾行動及び受胎能に関する無毒性量は45 mg/kg/日以上であった。

2.6.6.6.1.3　　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（原薬）

[資料4.2.3.5.1.3: SN[redacted]185] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールを雄ラットに交配前63日（配偶子形成の1サイクル以上）から交配期間終了時まで投与し、雄の受胎能に対する影響を評価した[2.6.7.12.2 項]。

Confidential

ポサコナゾールを0.4%MC に懸濁し、雄 SD ラット（各群25匹）に用量設定試験の結果に基づき設定した0、45、90及び180 mg/kg/日の用量で、1日1回強制経口投与した。対照群には0.4% MC のみを投与した。雄への投与は、無処置の雌との交配前63日から交配期間終了時まで実施した。

いずれの群においても死亡は認められなかった。本薬の投与に関連した一般状態の変化も認められなかった。いずれの群においても、体重、体重増加量及び摂餌量に本薬の投与に関連した変化は認められなかった。剖検においても、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

黄体数、生存胎児数、着床数及び吸収胚数は、対照群を含む全群で同様であった。投薬群における交尾前期間（交尾所要日数）、雄交尾率（%＝交尾が認められた雄動物数／交配に用いた雄動物総数 × 100）及び雄受胎率（%＝少なくとも1腹の受胎が認められた雄動物数／交尾が認められた雄動物数 × 100）は、対照群と同様であった。

以上より、本投与条件下での雄の交尾行動及び受胎能に関する無毒性量は180 mg/kg/日以上と考えられた。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットの胚・胎児発生に関する用量設定試験（原薬）

[資料4.2.3.5.2.1: SN[redacted]061] 参考資料

本用量設定試験は、ポサコナゾールを妊娠ラットに経口投与する胚・胎児発生に関する試験で用いる用量を設定するために実施した[2.6.7.11 項]。

妊娠 SD ラット（各群6匹）にポサコナゾールを0（0.4%MC）、5、15、30、45及び90 mg/kg/日の用量で、交尾後（妊娠）6日から15日まで、1日1回強制経口投与した。

母動物では、45及び90 mg/kg/日群で死亡が認められた。30 mg/kg/日群では、副腎の肥大、小型の糞あるいは糞便数減少が認められた。胎児では、30、45及び90 mg/kg/日群で奇形が認められた。また、15 mg/kg/日以上の群で胎児体重の減少が、30及び45 mg/kg/日群で着床後胚死亡率の増加が認められた。

本試験の結果から、胚・胎児発生に関する試験の高用量として、30 mg/kg/日以下の用量を設定した。

2.6.6.6.2.2　ラットの胚・胎児発生に関する試験（原薬）

[資料4.2.3.5.2.2: SN[redacted]071] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをラットの器官形成期に経口投与し、胚・胎児毒性及び催奇形性を評価した[2.6.7.13.1 項]。

妊娠 SD ラット（各群25匹）にポサコナゾールを0（0.4%MC）、3、9及び27 mg/kg/日の用量で、妊娠6日から15日まで1日1回強制経口投与した。

計画剖検前に母動物の死亡は認められなかった。試験期間中、一般状態に特記すべき変化は認められなかった。体重及び体重増加量に対照群と比較して差は認められなかった。3及び9 mg/kg/

Confidential

日群の摂餌量において、いずれの測定時点でも対照群と比較して差は認められなかった。27 mg/kg/日群の摂餌量については、投与期間中（妊娠6～15日）、対照群と比較して減少が認められた。妊娠15日から21日における摂餌量は対照群と同様であった。剖検において、いずれの母動物でも本薬の投与に関連した所見は認められなかった。

生殖能系パラメータ（妊娠率、黄体数、着床数、吸収胚を有する母動物の割合及び吸収胚率）は、全群で同様であった。同腹児数、胎児の子宮内分布、性比及び胎児体重に差は認められなかった。27 mg/kg/日群の同腹児2例に奇形が認められた。胎児1例で肋骨欠損が観察され、別の1例で小舌、単鼻孔、小口及び小顎が認められた。27 mg/kg/日群でみられた奇形の型は用量設定試験でみられたものと類似していることから、本薬の投与に関連している可能性がある。軟組織における変異の発現頻度は、対照群を含む全群で同様であった。骨格変異の発現頻度については、27 mg/kg/日群で本薬の投与に関連した増加が認められた。

27 mg/kg/日群でみられた奇形の発現頻度（309例中2例）は低かったが、先に実施した用量設定試験の30 mg/kg/日以上の群でみられた奇形と類似した型の奇形であることから、本薬の投与に関連している可能性がある。胎児骨格異常（奇形及び変異）の総発現頻度は、対照群と比較して27 mg/kg/日群のみで増加した。本試験の3及び9 mg/kg/日群における胎児骨格奇形あるいは変異の総発現頻度は、対照群と同様であった。また、過剰肋骨の発現頻度が27 mg/kg/日群で最も高く、同群では波状肋骨及び肋骨の局所的肥厚も観察された。

以上より、本試験における胚・胎児発生に関する無毒性量は9 mg/kg/日であった。

2.6.6.6.2.3　　ウサギの胚・胎児発生に関する用量設定試験（原薬）

[資料4.2.3.5.2.3: SN[redacted]062] 参考資料

本用量設定試験は、ポサコナゾールを妊娠ウサギに経口投与する胚・胎児発生に関する試験で用いる用量を設定するために実施した[2.6.7.11 項]。

妊娠 New Zealand White ウサギ（各群4匹）にポサコナゾールを0（0.4%MC）、30、60及び120 mg/kg/日の用量で、交尾後（妊娠）7日から19日まで、1日1回強制経口投与した。

母動物では、計画剖検（妊娠30日）前に死亡はみられなかった。一般状態では、いずれの投薬群にも本薬の投与に関連した明らかな変化は認められなかった。胚・胎児では、120 mg/kg/日群ですべての胚の吸収が認められた。60 mg/kg/日群で、出生前の生存数及び胎児体重にごく軽度の減少が認められた。30 mg/kg/日群では、胎児体重にのみごく軽度の減少が認められた。

ウサギを用いたポサコナゾールの胚・胎児発生に関する試験において、低用量として30 mg/kg/日より低い用量を、高用量としては60 mg/kg/日より高い用量で、120 mg/kg/日より低い用量を設定した。

Confidential

2.6.6.6.2.4　　ウサギの胚・胎児発生に関する試験（原薬）

[資料4.2.3.5.2.4: SN[redacted]072] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをウサギの器官形成期に経口投与し、胚・胎児毒性及び催奇形性を評価した[2.6.7.13.2 項]。

妊娠 New Zealand White ウサギ（各群20匹）にポサコナゾールを0（0.4%MC）、20、40及び80 mg/kg/日の用量で、妊娠7日から19日まで1日1回強制経口投与した。

ポサコナゾールの曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、用量依存的に増加し、20及び80 mg/kg/日の範囲では用量にほぼ比例していた。

母動物では、計画剖検前に死亡は認められなかった。一般状態では、最も明らかな変化として、80 mg/kg/日群で、妊娠12日から21日に、糞尿トレイに血液の付着が断続的に観察され、同群において妊娠維持が障害されたことに関連すると考えられた。全投薬群の体重は、すべての測定時点で対照群と同様であった。体重増加量については、対照群と比較して80 mg/kg/日群のみで投与期間中（妊娠7～19日）に軽度の減少（P≤0.01）が認められた。これは、80 mg/kg/日群でみられた妊娠維持の障害の二次的変化と考えられた。摂餌量については、投薬群と対照群との間に明らかな差は認められなかった。いずれの動物においても、剖検時に本薬の投与に関連した所見は認められなかった。妊娠率、黄体数及び着床数は、対照群を含む全群で同様であった。吸収胚率については、対照群（0.6%）と比較して、40及び80 mg/kg/日群（それぞれ9.2%及び76.5%）で有意な増加（P≤0.001）が認められた。吸収胚数及び吸収胚を有する母動物の割合は、80 mg/kg/日群のみで有意に増加した（それぞれ P≤0.01及び P≤0.001）。これに関連して、80 mg/kg/日群の胎児数（2.2）は、対照群（8.5）と比較して有意に減少した（P≤0.01）。本試験において、本薬の投与に関連した奇形は認められなかった。40及び80 mg/kg/日群において、骨格変異の総数が対照群と比較して増加したが、用量依存的な増加ではなかった。これらの変異は、主に胸骨分節の不完全骨化及び過剰肋骨（両側）であった。20 mg/kg/日群における骨格変異の総数は対照群と同様であった。内臓変異を有する胎児は認められなかった。

40及び80 mg/kg/日群で吸収胚数及び骨格変異の軽度の増加がみられたことから、ウサギの胚・胎児発生に関する無毒性量は20 mg/kg/日であった。母動物の一般毒性に関する無毒性量は80 mg/kg/日以上であった。

2.6.6.6.3　　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

2.6.6.6.3.1　　ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（原薬）

[資料4.2.3.5.3.1: SN[redacted]266] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをラットの着床から授乳期まで経口投与し、母動物毒性、胎児毒性及び発生に対する影響を評価した。また、F_0母動物の分娩及び哺乳並びに F_1世代の生存性及び生殖能に対する毒性を評価した[2.6.7.14 項]。

妊娠 SD ラット（各群25匹）にポサコナゾールを0（0.4%MC）、6、18及び36 mg/kg/日の用量で、妊娠7日から授乳20日まで、1日1回強制経口投与した。

Confidential

本薬の投与に関連した死亡が、18及び36 mg/kg/日群でそれぞれ1及び4例に認められた。さらに、18 mg/kg/日群の1例を授乳0日に切迫屠殺した。これらの死亡は難産に起因し、本薬の投与に関連するものと考えられた。18及び36 mg/kg/日群の各2例で本薬の投与に関連して全腹児が死亡したため、安楽死させた。

18及び36 mg/kg/日群の死亡あるいは安楽殺した動物では、鼻部、泌尿生殖器ないしは腹部周囲の赤色物と四肢の蒼白化が認められた。計画剖検まで生存した6、18及び36 mg/kg/日群の母動物において、本薬の投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

F_0動物の妊娠中及び授乳中の体重には、本薬の投与の影響は認められなかった。6、18及び36 mg/kg/日群の妊娠中及び授乳中の摂餌量は、対照群と同様であった。

妊娠及び分娩について、本薬の投与の影響として、18及び36 mg/kg/日群の妊娠期間の軽度な延長（対照群の21.8日に対し、それぞれ22.2日及び22.3日）が認められた。この変化は、主に18及び36 mg/kg/日群で、それぞれ3及び4例の母動物にのみ、妊娠期間の延長がみられたことに起因する。また、これらの群で難産の増加（それぞれ2及び4例）も認められた。6 mg/kg/日群では、妊娠及び分娩に影響は認められなかった。

剖検では、本薬の投与に関連した所見として、18及び36 mg/kg/日群で安楽死又は死亡した各2例、並びに計画剖検まで生存した36 mg/kg/日群の2例で、副腎の赤色化あるいは肥大が認められた。これらの大部分の動物で子宮内に胎児が残存していた。6 mg/kg/日群では、本薬の投与に関連した所見は認められなかった。

生後0日の平均生存腹児数については、対照群（14.4）と比較して、18及び36 mg/kg/日群で減少（それぞれ12.6及び11.5）した。また、生後0日から生後4日の間の出生児生存率については、対照群（94%）と比較して、18及び36 mg/kg/日群で低下（それぞれ76.2%及び59.7%）した。18及び36 mg/kg/日群において、死亡／不明児数の増加（対照群の23例に対し、それぞれ59及び117例）が認められた。なお、6 mg/kg/日群の生存児数、出生児生存率及び死亡／不明児数は対照群と同様であった。

F_1出生児の一般状態には、本薬の投与に関連した影響は認められなかった。

雌雄別及び雌雄を合算した離乳前の F_1出生児体重において、36 mg/kg/日群で生後7日から21日までの期間に減少が認められた。生後21日の体重（雌雄合算）は、対照群で50.2 g であったのに対し、同群では44.3 g であった。

立ち直り反応、聴覚驚愕試験、膣開口、亀頭包皮分離、オープンフィールド試験及び Biel 型水迷路試験に、本薬の投与の影響は認められなかった。F_1動物の性周期及び生殖能にも、本薬の投与の影響は認められなかった。成熟した F_1における外表検査では本薬の影響は認められなかったが、出生児数の調整で選択されなかった36 mg/kg/日群の F_1出生児（生後21日又は31～33日）及び死亡児の外表検査で、本薬の投与の影響である外脳あるいは小眼球症が認められた。

F_1児の生殖について、生存同腹児数、産児数、雄の比率及び生存率に、本薬の投与の影響は認められなかった。F_2出生児の一般状態並びに生後1及び4日の体重に、本薬の投与の影響は認められなかった。

本試験の結果から、母動物及び F_1出生児の一般毒性並びに母動物の生殖能に関する無毒性量は

C Confidential

6 mg/kg/日と考えられた。F_1の生殖能及び F_2の出生後の毒性に関する無毒性量は36 mg/kg/日以上であった。

2.6.6.6.4　　幼若動物を用いた試験

2.6.6.6.4.1　　幼若ラットの経口投与用量設定試験（原薬）

[資料4.2.3.5.4.1: SN[redacted]366] 参考資料

本用量設定試験では、ポサコナゾールを幼若ラットに15日間（出生日を生後0日と定義し、生後7日から21日まで）経口投与した際の最大耐量を評価した[2.6.7.11 項]。本試験は、この後に実施された成長及び発育に対するポサコナゾールの影響を評価する幼若ラットの毒性試験の用量設定根拠とした。

SD ラット（各群雌雄各24匹：投与開始時生後7日齢）にポサコナゾールを0（0.4%MC）、25、75及び150 mg/kg/日の用量で、1日1回、15日間強制経口投与した。

75及び150 mg/kg/日群で瀕死状態（腹部膨満、活動性低下、冷触感、努力性呼吸、衰弱、脱水／脱水疑いあるいは振戦）及び死亡がみられた。このため、これらの群における生存例は生後13日又は14日に早期屠殺した。生後14日の屠殺前に、75 mg/kg/日群で体重の軽度の減少（対照群と比較して雄で2.6%、雌で6.8%）、150 mg/kg/日群で体重の減少（対照群と比較して雄で27.2%、雌で25.5%）が認められた。早期屠殺例では、剖検所見として、腸管に黄白色物質又は変色が認められ、乳汁あるいは被験物質又は被験物質に由来するものの消化物である可能性がある。これらの所見の毒性学的意義は不明である。死亡又は早期屠殺しなければならなかった全身状態の不良／悪化の原因と本薬の投与との関連性については明らかにできなかった。

25 mg/kg/日の群で本薬の投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

75及び150 mg/kg/日群の死亡例でみられた体重の変化に加えて、25 mg/kg/日群の生後7～21日の投与期間における体重増加量の減少（対照群と比較して雄で11.5%、雌で12.1%）が認められ、これに伴い、生後21日の体重の減少が認められた。

死亡例の剖検では、上記剖検所見以外に、各種器官及び組織において剖検所見が認められたが、いずれも死戦期の変化又は偶発的な変化と考えられた。

25 mg/kg/日以上の群で体重増加量に対する影響、75 mg/kg/日以上で瀕死状態及び死亡が認められたため、雌雄幼若ラットについての無毒性量は25 mg/kg 未満と考えられた。

2.6.6.6.4.2　　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）

[資料4.2.3.5.4.2: SN[redacted]193] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールを幼若ラットに1日1回12週間強制経口投与し、成長、骨成熟、神経行動学的発達及び生殖発生に対する影響を評価した。また、投与終了後に6週間の休薬期間を設け、ポサコナゾールの発達に対する影響の回復性も評価した[2.6.7.15.1 項]。

SD ラット（各群雌雄各45匹）にポサコナゾールを0（0.4%MC）、1、5及び20 mg/kg/日の用量で、

Confidential

最長12週間（出生日を生後0日と定義し、生後7日から91日まで）強制経口投与した。また、TK評価用のラット（各群雌雄各15匹）には、1日1回、2週間（生後7日から21日まで）投与した。

投薬群において、ポサコナゾールの曝露量は用量依存的に増加し、性差は認められなかった。

本薬の投与に関連した死亡は認められなかった。一般状態、体重又は摂餌量に本薬の投与に関連した毒性学的意義のある変化は認められなかった。20 mg/kg/日群の雌で、生後35日以降に体重の軽度の増加が認められたが、同変化は毒性学的意義のあるものではないと考えられた。20 mg/kg/日群の雌で、膣開口観察日の軽度の短縮が認められたが、この観察日は背景対照データの範囲内であった。したがって、この変化と本薬の投与との関連性及び毒性学的意義については不確かである。行動学的評価及び受胎能、生殖能又は出生児の発達において、本薬の投与の影響は認められなかった。

血液学的検査では、全投薬群の雌雄において、生後42日に赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの一過性でごく軽度の減少が認められ、MCV の軽度の増加と関連していたが、網状赤血球数の増加は伴っていなかった。赤血球数の変化は剖検時の脾臓でみられた病理組織学的変化（髄外造血）に関連していると考えられた。

血液生化学的検査では、生後42日に、20 mg/kg/日群の雌雄において、コレステロールの軽度の増加がみられた。92日目には、20 mg/kg/日群の雌雄でも同様の増加が認められた。生後42日に、5及び20 mg/kg/日群の雄、及び20 mg/kg/日群の雌で、ナトリウムのごく軽度な増加が認められた。生後92日には、20 mg/kg/日群の雄、5及び20 mg/kg/日群の雌で、カリウム及びクロールの減少が認められた。また、20 mg/kg/日群の雌雄では、アルブミン及びグロブリンの減少が観察された結果、ごく軽度の総タンパクの減少も認められた。

投与期間終了時（生後92あるいは94日）の尿検査では、20 mg/kg/日群の雌で、比重量及び浸透圧の低下を伴う重度の尿量増加が認められた。5 mg/kg/日群の雌では、浸透圧の低下を伴うごく軽度の尿量増加が認められた。

休薬期間終了後（生後134日）の血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において特記すべき変化は認められず、上記の変化の回復が示された。

骨の成長に関する検査では、20 mg/kg/日群の雌雄で生後21又は22日に測定した大腿骨幅に軽度の縮小が認められた。投与期間終了時（生後92日）では、同変化は20 mg/kg/日群の雌でのみ認められた。休薬期間終了時に実施した大腿骨の測定（長さ及び幅）では、本薬の投与に関連する変化は認められなかった。

器官重量では、投与期間終了時に、全投薬群の雌及び5 mg/kg/日以上の群の雄で副腎重量の増加が認められた。全投薬群の雌で下垂体重量の増加が認められた。これら以外にも20 mg/kg/日群の雄あるいは雌で本薬の投与に関連した腎臓、心臓、脾臓、卵巣、精巣及び肝臓（雌のみ）重量の増加が認められた。

剖検では、本薬の投与に関連した所見は、投与期間終了時にみられた20 mg/kg/日群の雄及び5 mg/kg/日以上の群の雌における副腎の肥大のみであった。休薬期間終了時には本薬の投与に関連した肉眼所見は認められなかった。

病理組織学的検査では、投与期間終了時に、本薬の投与に関連した変化が全投薬群の雌雄の副

C Confidential

腎（束状帯の空胞化あるいは皮質の肥大）、5 mg/kg/日以上の群の雄あるいは雌の肝臓（肝細胞の空胞化、炎症）並びに20 mg/kg/日群の雄あるいは雌の骨髄（造血細胞過多）、肺（マクロファージ集簇）、卵巣（間質細胞空胞化）、心臓（混合細胞の浸潤）及び脾臓（髄外造血の増加）に認められた。毒性学的及び生物学的意義が不明な変化として、1及び5 mg/kg/日群の雌各1例で乳腺に腺癌及び5 mg/kg/日群の雌1例で唾液腺に癌が認められた。TK 評価群の骨の病理組織学的検査で、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

6週間の休薬終了時に、20 mg/kg/日群で副腎及び精巣重量は軽度の増加が継続してみられた。また、休薬終了時の病理組織学的検査では、5及び20 mg/kg/日群の雌の副腎（血管拡張）及び肝臓（肝細胞空胞化）にのみ変化が認められた。投与期間終了時にみられたその他の本薬の投与に関連した変化は完全に回復した。

既に実施されたポサコナゾールの試験成績と一致する種々の臨床検査及び病理検査での変化が認められ、幼若ラットにおける無毒性量は1 mg/kg/日と特定された。1及び5 mg/kg/日の雌各1例で乳腺に腺癌及び5 mg/kg/日の雌1例で唾液腺に癌が認められたが、20 mg/kg/日群でこれらの腫瘍が認められなかったこと、また、ポサコナゾールの既存のがん原性試験成績と矛盾することから、これらの変化の毒性学的意義と本薬の投与との関連は不明であり、別試験で更に検討した。

2.6.6.6.4.3　　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）

[資料4.2.3.5.4.3: SN[redacted]005] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをラットに12週間強制経口投与し、成長及び特定の組織における形態発育に対する影響を評価した[2.6.7.15.2 項]。

SD ラット（各群雌雄各48匹）にポサコナゾールを0（0.4%MC）、1、5及び20 mg/kg/日の用量で、1日1回最長12週間（出生日を生後0日と定義し、生後7日から91日まで）強制経口投与した。また、TK 評価用のラット（各群雌雄各12匹）には、1日1回2週間（生後7日から21日まで）投与した。

投薬群において、ポサコナゾールの曝露量は用量依存的に増加し、性差は認められなかった。

本薬の投与に関連した死亡は認められなかった。一般状態、体重及び摂餌量に本薬の投与に関連した毒性学的意義のある変化は認められなかった。膣開口日について、本薬の投与に関連する変化は認められなかった。

20 mg/kg/日群で精巣上体の絶対重量の増加が認められた。また、20 mg/kg/日群で、精巣の絶対重量の増加傾向が認められた。しかしながら、これらの変化に生物学的意義はなく、有害ではないと考えられた。これら以外の器官重量については、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。剖検では、5 mg/kg/日以上の群の雌雄で本薬の投与に関連した副腎の肥大が認められた。

唾液腺及び乳腺の病理組織学的検査において、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。剖検で異常がみられた副腎において、本薬の投与に関連した病理組織学的変化として5 mg/kg/日以上の群の雌雄で副腎皮質束状帯の肥大あるいは空胞化が観察された。加えて、20 mg/kg/日群の雌で腎臓の尿細管拡張及び20 mg/kg/日群の雌で卵巣の間質細胞空胞化が認められた。

5 mg/kg/日以上の用量で、既に実施された試験で認められている所見と一致した病理組織学的

C Confidential

変化が認められたことから、幼若ラットにおける無毒性量は1 mg/kg/日であった。

2.6.6.6.4.4　　幼若イヌの2週間経口投与用量設定試験（原薬）

[資料4.2.3.5.4.4: SN[redacted]367] 参考資料

本用量設定試験では、幼若イヌ（ビーグル）にポサコナゾールを2週間強制経口投与した際の毒性を評価し、幼若イヌの毒性試験及び神経病理学的試験の用量設定の根拠とした[2.6.7.11 項]。

イヌ（各群雌雄各2匹）に、ポサコナゾールを0（0.4%MC）、10、30及び60 mg/kg/日の用量で、1日1回、14日間（生後4～17日）経口投与した。

本薬の投与に関連した死亡は認められず、投与期間中、全例が生存した。一般状態の変化は認められなかった。最終測定時点（生後16～18日）において、60 mg/kg/日群の雄で、体重増加量の減少が疑われた。また、投与開始後の9日間に、30 mg/kg/日群の雌1例で体重増加量及び体重の減少が疑われた。これらの変化と本薬投与との関連については、試験動物数が少なかったこと、変化の程度が小さかったこと、また、試験期間が短かったことから、明らかではなかった。

剖検では、本薬の投与に関連した所見は認められなかった。

以上、ポサコナゾールを最大60 mg/kg/日の用量で投与したときの忍容性は良好であった。

2.6.6.6.4.5　　幼若イヌの9ヵ月間経口投与神経毒性及び回復性試験（原薬）

[資料4.2.3.5.4.5: SN[redacted]194] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールを幼若イヌ（ビーグル）に9ヵ月間経口投与した際の神経毒性を評価した。また、投与期間終了後3ヵ月間休薬させ、毒性の回復性についても評価した[2.6.7.15.3 項]。

イヌ（雄：各群10又は11匹、雌：各群8又は9匹）に、ポサコナゾールを0（0.4%MC)、5、15及び60 mg/kg/日の用量で、1日1回、生後4日から273日間強制経口投与した。また、TK 評価のため、イヌ（雄：各群5又は6匹、雌：各群4又は5匹）に1日1回、29日間（生後4～32日）投与した。

ポサコナゾールの曝露量に性差は認められず、用量依存的に増加した。生後4日から32日まで反復投与した結果、ポサコナゾールの曝露量は増加した。

本薬の投与に関連した死亡は認められなかった。本薬の投与に関連した一般状態の変化として、全投薬群において、眼に透明分泌物がみられ、発現頻度は用量に依存して増加した。また、60 mg/kg/日群で歯茎の褪色が低い発現頻度で認められた。これらの一般状態の変化は休薬期間中にほとんどが回復した。

5及び15 mg/kg/日群の雌並びに60 mg/kg/日群の雌雄で体重増加量の減少がみられ、これに伴い、投与期間終了時に対照群と比較して体重の低値（5及び15 mg/kg/日群の雌でそれぞれ19.3%及び20.0%、60 mg/kg/日群の雄及び雌でそれぞれ12.4%及び21.8%）が認められた。これらの体重変化は摂餌量の減少と関連しておらず、雄では休薬期間中に回復した。しかしながら、雌の体重については休薬期間中も対照群と比較して低いままであった。これらの体重変化は、対照群との間で10%を超える差が認められたことから毒性と考えられた。摂餌量において、本薬の投与による影

Confidential

響は認められなかった。生後108及び269日に、60 mg/kg/日群の雄で、本薬の投与に関連した収縮期、拡張期及び平均血圧の上昇が認められた。

神経行動学的検査では、いずれの投薬群でも本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査においても、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査では、本薬の投与に関連した変化として、生後32日に5、15及び60 mg/kg/日群の雌雄で血小板数の減少、生後32日に15及び60 mg/kg/日群の雌で血小板容積の増加、生後109及び270日に60 mg/kg/日群の雌雄で MCHC の減少が認められた。これらの変化は91日間の休薬期間終了後には認められなかった。凝固系パラメータにおいては、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査では、本薬の投与に関連した変化として、AP の増加が生後32及び109日（全投薬群）並びに生後270日（60 mg/kg/日群）に、ALT の増加が生後109（15及び60 mg/kg/日群）及び270日（15 mg/kg/日群の雌のみ及び60 mg/kg/日群）に、用量依存的なトリグリセリドの減少が生後270日（全投薬群）に認められた。これらの変化は91日間の休薬期間終了後には認められなかった。

尿検査では、本薬の投与に関連した変化として、生後270日に対照群と比較して60 mg/kg/日群の雌雄及び15 mg/kg/日群の雌で比重の低下、尿量の増加及び浸透圧の低下が認められた。休薬期間終了時の尿検査では本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

投与期間終了時の剖検では、5及び15 mg/kg/日群の雌並びに60 mg/kg/日群の雌雄で肺の白色領域が認められた。この白色領域は肺の病理組織学的検査でみられたリン脂質症に関連していると考えられた。

休薬期間終了時の剖検では、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

生後277日の投与期間終了時の病理組織学的検査では、60 mg/kg/日群の雌雄で本薬の投与に関連した変化として回腸及び結腸の粘膜固有層並びにパイエル板に空胞化したマクロファージが認められたが、有害な変化ではないと考えられた。5、15及び60 mg/kg/日群の肺の胸膜下及び血管周囲の肺胞にリン脂質症と一致する空胞化したマクロファージが認められた。全投薬群の雄（5 mg/kg/日群の雄の結腸の Auerbach 神経叢を除く）並びに15及び60 mg/kg/日群の雌で、回腸及び結腸の Auerbach 神経叢の神経細胞並びにパイエル板のマクロファージに空胞化が観察され、これらの発現頻度及び程度は用量に依存して増強した。また、5 mg/kg/日群の雌でも、回腸及び結腸のパイエル板のマクロファージに空胞化が認められた。生後35日に偶発的に死亡した1例でも中脳膝状核の神経細胞に空胞化が観察された。

休薬期間終了後の病理組織学的検査では、本薬の投与に関連した唯一の変化は、15及び60 mg/kg/日群の雌でみられた回腸及び結腸の Auerbach 神経叢の神経細胞の細胞質空胞化であった。投与期間終了時の所見と比較すると、雌で空胞化した神経細胞数の減少がみられ、また、空胞化の範囲が比較的小さかったことから、完全ではないものの、部分的な回復が認められた。

体重減少（雄の60 mg/kg/日群及び雌の全投薬群）がみられたことから、無毒性量は、雄では15 mg/kg/日であり、雌では特定できなかった。また、雌雄共に全投薬群で、回腸、結腸、パイエル板及び肺にマクロファージの空胞化がみられたが、有害なものではないと考えられた。

Confidential

2.6.6.6.4.6　　幼若イヌの6週間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用溶液）

[資料4.2.3.5.4.6: tt[redacted]9018] 評価資料

本試験では、ポサコナゾール静注用溶液を幼若イヌ（ビーグル）に、1日1回6週間静脈内投与した際の毒性及び5ヵ月間の休薬期間後の毒性の回復性を評価した [2.6.7.15.4 項]。

イヌ（各群雌雄各8匹）に、ポサコナゾールを0（5%ブドウ糖溶液：媒体対照）、0（プラセボ処方）及び10 mg/kg/日の用量で、生後14日から1日1回、6週間静脈内投与した。

血漿中ポサコナゾール濃度は、投与後の最初の測定時点（1時間）で最高に達した。血漿中ポサコナゾールの消失は緩徐であり、投与後24時間の濃度は C_{max} の約64%であった。10 mg/kg/日を投与した際の生後50日の曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max} に性差は認められなかった。

本薬及びプラセボ処方の投与に関連した死亡は認められなかった。プラセボ処方の投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。本薬の投与に関連した一般状態の変化として、削痩、明瞭な背骨､部分閉眼あるいは努力性呼吸､被毛の汚れ及び液体あるいは泡状物質が認められた。投与期間中、プラセボ処方群の雄及び雌の全体的な体重増加量は、媒体対照群と比較してそれぞれ12%及び13%低く、結果的に対照群と比較して体重の軽度の減少が認められた。雄では生後31日以降、雌では生後38日以降に、本薬の投与に関連した体重増加量の減少が認められ、休薬期間終了時まで継続して認められた。本薬投与期間中の雄及び雌の全体的な体重増加量は、媒体対照群と比較して、生後14～56日では35%及び26%低く、生後56～196日（休薬期間）では22%及び5%低かった。

摂餌量、神経学的検査、機能検査、血液学的検査及び凝固系検査においては、本薬及びプラセボ処方の投与に関連する変化は認められなかった。投与6週目に、プラセボ処方群及び媒体対照群と比較して、10 mg/kg/日群で眼の漿液性分泌物の軽度の増加が認められた。この本薬の投与に関連した軽微な変化の軽度の頻度増加は回復性の変化であり（概して投与期間に限られていた)、ポサコナゾールによる有害な変化ではないと考えられた。

血液生化学的検査では、プラセボ処方の投与に関連した変化は認められなかった。10 mg/kg/日群の生後7週目に、ALT、AP、AST（雌のみ）及びグロブリンの増加並びにクレアチニン、総タンパク、アルブミン、A／G 比及びカルシウムの減少が認められ、本薬の投与に関連した軽度かつ回復性の変化と考えられた。

プラセボ処方群の病理検査では、プラセボ処方の投与に関連した器官重量の変化及び剖検所見は認められなかった。プラセボ処方の投与に関連した病理組織学的変化は、10 mg/kg/日群とプラセボ処方群の全例に認められた腎臓尿細管上皮細胞の限局性空胞化であった。休薬期間終了後でも腎臓尿細管上皮細胞のごく軽度の空胞化が認められたが、前の検査時点と比較して同変化の発現頻度及び程度の減弱が認められたことから、回復途中であることが示された。この腎臓の変化は、プラセボ処方に含まれる sulfobutylether β-cyclodextrin の投与による既知の影響である [1.13.4.1.1.4 項]。

10 mg/kg/日群の病理検査では、本薬の投与に関連した器官重量の変化として、副腎（雌雄）及び甲状腺（雌）の増加が認められたが、回復性の変化であった。

投与期間終了時、本薬の投与に関連した病理組織学的変化が、脳（側脳室拡張)、脊髄、副腎、

C Confidential

甲状腺、膀胱、肺、脾臓、リンパ節、小腸、パイエル板、大腸及び胸腺で認められた。休薬期間終了後、側脳室拡張の発現頻度はプラセボ処方群と同様であった。リン脂質症と一致する所見として、脳、脊髄、筋神経叢あるいは粘膜下神経叢の神経細胞の空胞化、肺の肺胞マクロファージの集簇並びに脾臓、リンパ節、パイエル板及び胸腺の組織球空胞化が認められた。10 mg/kg/日群の雌雄で、副腎束状帯の過形成及び球状帯の萎縮も認められた。休薬期間終了後、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、本薬の投与に関連する変化はみられず、すべての所見は回復したと考えられた。

以上、幼若イヌにプラセボ処方を6週間（生後14日から56日）静脈内投与した結果、体重及び体重増加量の減少が認められた。プラセボ処方の投与に関連した病理組織学的変化として、腎臓尿細管上皮細胞の限局性空胞化が認められたが、休薬期間終了後には数例にごく軽度の空胞化がみられたのみであり、回復途中であることが示されたことから、回復性の変化であると考えられた。幼若イヌにポサコナゾールの10 mg/kg/日を6週間（生後14日から56日）静脈内投与した結果、投与期間終了時に一般状態の毒性症状並びに体重及び体重増加量の減少が認められた。生後7週目に、本薬の投与に関連した ALT、AP、AST（雌のみ）及びグロブリンの増加並びにクレアチニン、総タンパク、アルブミン、A／G 比及びカルシウムの減少が認められたが、回復性の変化であった。投与期間終了時、本薬の投与に関連した病理組織学的変化が脳、脊髄、副腎、甲状腺、膀胱、肺、脾臓、リンパ節、小腸、パイエル板、大腸及び胸腺で認められたが、休薬期間終了後にはこれらの変化はみられなかった。

本試験条件下において、以上の結果に基づきプラセボ処方及びポサコナゾール10 mg/kg/日の静脈内投与による無毒性量を特定することはできなかった。

2.6.6.6.4.7　　離乳後幼若イヌの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用溶液）

[資料4.2.3.5.4.7: tt[redacted]1001] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールを幼若イヌ（ビーグル）に約3ヵ月間、1日1回、静脈内投与した後、約9週間休薬させた際の毒性（脳及び脳室の大きさに対する影響）を評価した[2.6.7.15.5 項]。

イヌ（試験開始時に約10週齢）を2群（各群雌雄各9匹）に割り付け、ポサコナゾール（5%ブドウ糖溶液を希釈媒体として調製）の10 mg/kg/日又は媒体を静脈内投与した。投与容量5 mL/kg の投与液を、大腿静脈又は橈側皮静脈に装着したアクセスポートを介して、投与速度約30 mL/分で投与した。13週間の投与期間終了後、各群雌雄各5匹を中間剖検に、9週間の休薬期間終了後、残りの各群雌雄各4匹を最終剖検に供した。

ポサコナゾールの投与で本薬の曝露がみられ、曝露量に性差は認められなかった。

投薬群の雌 1 例で、耳、腋窩及び腹部の皮膚の赤色化、眼及び口からの分泌物、鼻部及び口の腫脹、活動性低下並びに摂餌量の低下が認められたため、投与 25 日の投与前に安楽死させた。これらの一般状態の変化は、本試験においては、同例でのみ認められた。同例の臨床検査では、顕著な再生性反応を伴う赤血球量の重度の減少、血小板数の重度の減少、総タンパクの重度の減少及びトランスアミナーゼの中等度の増加が認められた。一般状態の変化及び臨床検査の変化は外

C Confidential

傷による出血の二次的変化と一致し、病理検査で認められた主に腰仙部皮下組織及び顔面の軟組織での複数部位における出血（多くの場合浮腫も伴う）の所見と一致していた。骨髄の定性的評価において、赤血球系前駆細胞の増加（出血に対する再生性反応を示唆）並びに適度な巨核芽球及び巨核球数（良好な血小板産生を示唆）が観察された。同例の顔面及び腰仙部の軟組織における出血は外傷と一致する所見であった。しかしながら、出血の原因として本薬の関与を除外することができなかった。その他の変化として、同例における一部のリンパ系組織（リンパ節及びパイエル板）でリン脂質症と一致するマクロファージの空胞化、並びに出血及びストレスの二次的変化が認められた。

一般状態及び体重に本薬の投与に関連した変化は認められなかった。13週間の投与期間終了後並びに9週間の休薬期間終了後の脳重量及び剖検において、本薬の投与に関連した変化はみられなかった。13週間の投与期間終了後の脳の病理組織学的検査において、本薬の投与に関連した変化はみられなかった。探索的 MRI 検査で脳室容積を検査した結果、本薬の投与に関連した変化はみられなかった。

以上、幼若イヌ（試験開始時に約10週齢）にポサコナゾールの10 mg/kg/日を1日1回、約3ヵ月間静脈内投与し、脳及び脳室容積に及ぼす影響を検討した。投与25日に安楽死させた投薬群の雌1例では、外傷の二次的変化である出血による一般状態の変化、臨床病理学的変化及び病理所見が認められた。しかしながら、出血の原因として、本薬の関与を除外することはできなかった。一般状態及び体重において、本薬の投与に関連する変化はみられなかった。脳の重量、剖検及び病理組織学的検査並びに脳室容積において、本薬の投与に関連する変化はみられなかった。

2.6.6.7　局所刺激性試験

2.6.6.7.1　ウサギの静脈内、動脈内、筋肉内及び静脈周囲投与局所刺激性試験（静注用溶液）

[資料4.2.3.6.1: SN[redacted]007] 評価資料

ポサコナゾール静注用溶液を雌 New Zealand White ウサギ（各群9匹）の耳介静脈に静脈内投与及び誤投与を想定した経路で急速投与し、局所刺激性を評価した[2.6.7.16 項]。

第1群のウサギにポサコナゾールを静脈内（2.4 mg/mL、0.5 mL）及び筋肉内（0.5 mL）投与した。第2群にはポサコナゾールを動脈内（0.5 mL）及び静脈周囲（0.2 mL）投与した。比較のため、対側部位に0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）を同様に投与した。ウサギは投与1、4又は7日後に安楽死させ、投与部位及びその周辺部を観察した。

死亡、一般状態の毒性変化、投与部位の紅斑及び浮腫は認められなかった。投与1、4又は7日後の剖検及び病理組織学的検査において、静脈内、筋肉内、動脈内及び静脈周囲投与部位に、本薬の投与に関連する刺激性変化は認められなかった。

ポサコナゾールの静脈内投与（予定臨床適用経路）の忍容性は良好であった。誤投与を想定した経路でも、本薬の投与の忍容性は良好であった。

C Confidential

2.6.6.7.2　　ウサギの静脈内投与局所刺激性試験（静注用溶液）

[資料4.2.3.6.2: SN[redacted]474] 評価資料

ポサコナゾール静注用溶液（2.4 mg、2.4 mg/mL）を雌 New Zealand White ウサギ（各群3匹）の耳介静脈に15分、30分、1時間又は2時間かけて静脈内投与（1 mL）し、局所刺激性を評価した[2.6.7.16 項]。

比較のため、対側部位にポサコナゾールのプラセボ処方を同様に投与した。ウサギは投与1日後に安楽死させ、投与部位及びその周辺部を観察した。

ポサコナゾール静注用溶液又はそのプラセボ処方の投与後に、死亡、一般状態の毒性変化及び刺激性変化は認められなかった。

静脈内投与部位において、肉眼的変化は認められず、剖検時の投与部位に特記すべき所見は認められなかった。静脈内投与した部位の病理組織学的検査においても、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

ポサコナゾールを15分、30分、1時間又は2時間かけて静脈内投与した結果、投与後24時間の観察において本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

2.6.6.7.3　　ウサギの静脈内投与局所刺激性試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.6.3: SN[redacted]116] 参考資料

ポサコナゾール静注用懸濁液（5 mg、10 mg/mL）を雄 New Zealand White ウサギ（4匹）の耳介静脈に単回投与（0.5 mL）し、局所刺激性を評価した[2.6.7.16 項]。

比較のため、各群4匹の雄ウサギに静注用懸濁液のプラセボ処方、生理食塩液又はセフォキシチン（静脈内投与により局所刺激性があることが知られている海外市販の抗生物質注射剤）を同様に投与し、投与後1、2及び24時間に局所刺激性を評価した。生理食塩液投与群の他方の耳動脈には、同じ大きさの針の穿刺のみを行った。

すべての動物が計画剖検まで生存した。セフォキシチンを投与した動物を除き、すべての時点で、針の穿刺のみを含むすべての投与部位における静脈局所刺激グレードは0であった。セフォキシチンを投与した4匹の動物では、いずれも投与後1時間の時点で静脈局所刺激グレード1が示され、これは投与後2時間が経過しても2匹の動物で持続したが、投与後24時間以内にすべての動物でグレード0まで完全に回復した。本試験において肉眼的所見は認められず、静脈内投与された被験物質はいずれも顕著な炎症を引き起こさなかった。

生理食塩液及びポサコナゾール静注懸濁液を静脈内投与した部位では、ごく軽度の急性炎症が同様に観察された。セフォキシチンを投与した2匹では、ごく軽度の潰瘍形成がみられ、1匹ではごく軽度の亜急性炎症が認められた。

ポサコナゾール静注用懸濁液をウサギの耳介静脈に単回投与した結果、忍容性は良好であった。

Confidential

2.6.6.7.4　　ウサギの筋肉内投与局所刺激性試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.6.4: SN[redacted]115] 参考資料

ポサコナゾール静注用懸濁液（7.35 mg/mL）を雄 New Zealand White ウサギ（12匹）の仙棘筋内に単回投与（1 mL）し、局所刺激性を評価した[2.6.7.16 項]。

比較のため、各群12匹の雄ウサギに静注用懸濁液のプラセボ処方、生理食塩液又はセフォキシチン（局所刺激性があることが知られている海外市販の抗生物質注射剤）を異なる部位に投与した。

静注用懸濁液又は比較対照物質を投与した後に、疼痛又は不快を示す症状は認められなかった。

肉眼的及び病理組織学的検査で、いずれの物質の投与でも筋肉の刺激性が認められた。セフォキシチンの投与で、最も強い刺激性が観察された。ポサコナゾール静注用懸濁液については、プラセボ処方及び生理食塩液よりも強い刺激性が認められた。

2.6.6.7.5　　ラットの皮下投与局所刺激性試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.6.5: SN[redacted]113] 参考資料

ポサコナゾール静注用懸濁液（7.35 mg/mL）を雄 SD ラット（15匹）の肩甲骨間の皮下に単回投与（0.3 mL）し、局所刺激性を評価した[2.6.7.16 項]。

比較のため、各群15匹の雄ラットに静注用懸濁液のプラセボ処方、生理食塩液又はセフォキシチン（局所刺激性があることが知られている海外市販の抗生物質注射剤）を同様に投与した。各群5匹を投与1、2又は4日後に安楽死させ、各投与部位及びその周辺部について肉眼的及び病理組織学的検査を実施した。

刺激性の程度及び表面領域の範囲に基づき肉眼的に評価した結果、組織の刺激性は明らかにセフォキシチンの投与で最も顕著であった。ポサコナゾール静注用懸濁液及び生理食塩液でも刺激性が認められたが、わずかな差しか認められなかった。投与1、2及び4日後の病理組織学的検査において、ポサコナゾール静注用懸濁液及びセフォキシチンはプラセボ処方又は生理食塩液より刺激性が強いことが示された。ポサコナゾール静注用懸濁液は、軽度から中等度の化膿性及び肉芽腫性炎症がみられ、セフォキシチンよりも刺激性が強かった。病理組織学的評価により、組織の刺激性はポサコナゾール静注用懸濁液の投与で最も強く、続いて、セフォキシチン、プラセボ処方及び生理食塩液の順であった。

2.6.6.7.6　　ラットの経皮投与局所刺激性及び毒性試験（原薬）

[資料4.2.3.6.6: OT[redacted]1110] 参考資料

ポサコナゾールを雌雄各5匹の SD ラットに2000 mg/kg の用量で単回塗布し、皮膚への急性毒性を評価した[2.6.7.16 項]。

試験中に死亡は認められなかった。ラットに経皮投与した際の半数致死量は2000 mg/kg 超と推定された。投与2日に泌尿生殖器周囲の黄色化を示した雌1例を除き、試験期間中、一般状態に変

C Confidential

化はみられなかった。試験期間中、全例において、体重の増加が認められた。本薬の投与による軽度の皮膚刺激性が認められたが、全例が投与4日までに回復した。試験終了時の剖検において、本薬の投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

2.6.6.7.7　　ウサギの皮膚一次刺激性試験（原薬）

[資料4.2.3.6.7: OT[redacted]1107] 参考資料

ポサコナゾール（0.5 g）を New Zealand White ウサギに半閉塞貼付し、皮膚一次刺激性を評価した[2.6.7.16 項]。

投与日に、原薬の約0.5 g を約0.6 mL の脱イオン水で湿らせ、3匹のウサギ（雄1匹及び雌2匹）の背部無傷皮膚領域の1箇所（約6.25 cm^2）に4時間適用した。パッチを取り除き、約0.5～1、24、48及び72時間後に皮膚刺激性を評価した。

試験期間中、肉眼的観察で、本薬の投与に関連した毒性は認められなかった。全3例の動物で、いずれの観察時点においても、刺激性は認められなかった。皮膚一次刺激性インデックスは0.0と算出された。腐食性に関する所見は認められなかった。

ウサギの皮膚に適用し、反応を評価した結果、ポサコナゾールは「皮膚刺激性なし」と判断された。

2.6.6.7.8　　ラットの疼痛試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.6.8: SN[redacted]112] 参考資料

ポサコナゾール静注用懸濁液（10 mg/mL）を雄 SD ラット（10匹）の右後肢の足蹠に、1匹あたり0.1 mL を単回投与し、12分間の観察中の足舐め及び持ち上げ行動を記録することにより、疼痛反応を評価した[2.6.7.16 項]。

比較のため、各群10匹の雄ラットに静注用懸濁液のプラセボ処方、生理食塩液又はセフォキシチン（局所刺激性があることが知られている海外市販の抗生物質注射剤）を同様に投与した。

ポサコナゾール静注用懸濁液、プラセボ処方及び生理食塩液の投与群では、顕著な疼痛反応は認められなかった。疼痛の評価については、セフォキシチンが最も高く、その値は生理食塩液又はプラセボ処方と比較して有意に高かった（$P<0.01$）。

ポサコナゾール静注用懸濁液をラットの足蹠に投与したところ､疼痛の発現はみられなかった。

2.6.6.7.9　　ウサギの動脈内投与局所刺激性試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.6.9: SN[redacted]114] 参考資料

ポサコナゾール静注用懸濁液（10 mg/mL）を雄 New Zealand White ウサギ（4匹）の耳介内側動脈に単回投与（0.5 mL）し、局所刺激性を評価した[2.6.7.16 項]。

比較のため、各群4匹の雄ウサギに静注用懸濁液のプラセボ処方、生理食塩液又はセフォキシチ

Confidential

ン（静脈内投与により局所刺激性があることが知られている海外市販の抗生物質注射剤）を同様に投与し、投与後1、2及び24時間に評価した。生理食塩液投与群の他方の耳動脈には、同じ大きさの針の穿刺のみを行った。

すべての被験物質（ポサコナゾール静注用懸濁液、生理食塩液、プラセボ処方、セフォキシチン）では、針の穿刺のみと比べて強い刺激性は認められなかった。ポサコナゾール静注用懸濁液、生理食塩液、プラセボ処方の投与群間に刺激性の違いはなかった。

ウサギ耳介内側動脈への単回投与によるポサコナゾール静注用懸濁液の忍容性は良好であった。

2.6.6.7.10　　ウサギの眼刺激性試験（原薬）

[資料4.2.3.6.10: OT[redacted]1108] 参考資料

ポサコナゾールを New Zealand White ウサギ（6匹）の片眼に単回適用し、洗浄及び非洗浄条件下において、眼刺激性を評価した[2.6.7.16 項]。

ポサコナゾール約0.01 g を各動物の右眼の裏返した下眼瞼に適用し、左眼は無処置対照とした。本薬の投与の約20秒後、3匹について、処置した眼を1匹あたり約200 mL の蒸留水（室温）で約1分間洗浄した。残りの3匹については、本薬の投与後約24時間は洗浄をせずにそのままの状態とした。本薬の投与後約1、24、48及び72時間に、処置眼の眼刺激性を評価した。本薬の投与後24時間にのみ、フルオレセインナトリウム色素（後に生理食塩液で洗浄）を用い、全動物の角膜損傷について評価した。刺激性のグレードは Draize 法を用いた。

試験期間中、本薬の投与に関連した肉眼的な毒性変化は認められなかった。いずれの動物においても、本薬の投与時又は直後に、痛みを示唆する所見は認められなかった。投与後1時間でも全例の処置した眼に被験物質が残っており、1例では投与後24時間でも残っていた。試験期間中、いずれの動物でも、角膜又は虹彩に変化は認められなかった。投与後1時間、結膜における変化として、洗浄した2例及び非洗浄の1例の眼で発赤（グレード1）並びに洗浄した2例の眼で結膜浮腫が認められた。結膜に関連する変化は、投与24時間以内にすべて回復した。試験期間中、いずれの動物でも、腐食性に関する所見は認められなかった。

以上、本試験条件下において、ポサコナゾールは洗浄した眼に対し「軽微な刺激性」を示し、非洗浄の眼に対しては実質的に「刺激性なし」であった。

2.6.6.8　　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　　感作性試験

2.6.6.8.1.1　　モルモットの皮膚感作性試験（原薬）

[資料4.2.3.7.1.1: OT[redacted]1109] 参考資料

アルビノモルモットの Maximization 法により、ポサコナゾールの皮膚感作性を検討した[2.6.7.17.1 項]。

本薬又は媒体で惹起したいずれの動物においても、皮膚反応及び刺激性は認められなかった。

C Confidential

本試験の結果から、ポサコナゾールはモルモットに対して皮膚感作性を示さないと考えられた。

2.6.6.8.1.2　　モルモットの皮膚感作性試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.7.1.2: SN[redacted]053] 参考資料

アルビノモルモットの Maximization 法により、ポサコナゾール静注用懸濁液（10 mg/mL）の皮膚感作性を検討した[2.6.7.17.1 項]。

モルモット（雌雄各10匹）の複数箇所に、静注用懸濁液を皮内注射（試験0日）及び局所塗布（試験7日）することにより感作誘導を行った後、感作性を検出するために静注用懸濁液を局所塗布（試験21日）した。

本試験において皮膚感作性は認められなかった。

2.6.6.8.2　　免疫毒性試験

2.6.6.8.2.1　　マウスの T 細胞依存性抗体産生に関する試験（原薬）

[資料4.2.3.7.2.1: SN[redacted]336] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをマウスに1又は3ヵ月間混餌経口投与した際の T 細胞依存性抗体産生の誘導について検討した。さらに、1ヵ月間の休薬期間後の回復性、持続性及び遅延発現についても検討した[2.6.7.17.2.1 項]。

CD-1マウス（各群雌雄各20又は30匹）にポサコナゾールを0、10、30及び90 mg/kg/日の用量で1又は3ヵ月間混餌経口投与し、一部の群では1ヵ月間休薬した。比較対照群には、免疫調節剤のシクロホスファミドを80 mg/kg の用量で単回腹腔内投与した。1及び3ヵ月間投与後並びに休薬後の計3時点で剖検を実施した。各剖検4日前に、全例にヒツジ赤血球（sRBC）を静脈内投与して免疫した。各剖検時に調整した脾臓の単細胞浮遊液を、sRBC とモルモット由来の補体とともに少なくとも3時間培養した後、溶血プラーク（抗体産生細胞）を計数した。

1ヵ月間投与した90 mg/kg/日群の雄で、対照群と比較して、抗体産生細胞の減少が認められた。3ヵ月間投与した30 mg/kg/日群の雄及び90 mg/kg/日群の雌雄で、抗体産生細胞の減少が認められた。休薬期間終了後、抗体産生細胞の誘導に本薬の投与に関連した変化は認められなかった。いずれの検査時点においても、免疫調節剤のシクロホスファミド80 mg/kg 投与群において、対照群と比較して、抗体産生細胞数の減少が認められた。

マウスにおける抗体産生細胞誘導に関する無毒性量は10 mg/kg/日であった。

2.6.6.8.2.2　　マウスの白血球サブセットに関する試験（原薬）

[資料4.2.3.7.2.2: SN[redacted]337] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをマウスに1又は3ヵ月間混餌経口投与した際の末梢血及び脾臓のリンパ球サブセットへの影響を検討した。さらに、1ヵ月間の休薬期間後の回復性、持続性及び

C Confidential

遅延発現についても検討した[2.6.7.17.2.2 項]。

CD-1マウス（各群雌雄各20又は30匹）にポサコナゾールを0、10、30及び90 mg/kg/日の用量で1又は3ヵ月間混餌経口投与し、一部の群では1ヵ月間休薬した。1及び3ヵ月間投与後並びに休薬後の計3時点で剖検を実施した。各剖検時に採血した末梢血中及び調整した脾臓の単細胞浮遊液中のリンパ球のサブセット（CD3+、CD4+、CD5+、CD8+、CD4+/ CD8+、CD19+、CD45+、ナチュラルキラー（NK）細胞あるいは単球/マクロファージ系細胞）について、フローサイトメトリー法により解析した。

投与1ヵ月後の末梢血中の総白血球数に明らかな影響は認められなかったが、30及び90 mg/kg/日群の雄並びに90 mg/kg/日群の雌で、好中球数にごく軽度から軽度の増加が認められた。投与3ヵ月後では、30及び90 mg/kg/日群の雄並びに90 mg/kg/日群の雌で総白血球数のごく軽度から軽度の増加が認められた。この変化は、好中球数、リンパ球数あるいは単球数の個々の増加によるものであった。1ヵ月間の休薬期間終了後、90 mg/kg/日群の雌雄に好中球数、リンパ球数及び単球数の個々の増加による総白血球数の増加がみられた。

投与1ヵ月後及び1ヵ月間の休薬期間終了後、評価した末梢血中リンパ球サブセット、NK 細胞及び単球の絶対数及び存在比率に本薬の投与に関連した変化は認められなかった。投与3ヵ月後では、30及び90 mg/kg/日群の雄で、対照群と比較して、末梢血のリンパ球サブセットの一部（CD45+、CD3+、CD3+CD4+、CD3+CD8+あるいは CD19+）に、絶対数のごく軽度の増加が認められた。各種リンパ系細胞の存在比率に本薬の投与に関連する変化はみられず、リンパ球サブセットの絶対数の全般的なごく軽度の増加は、3ヵ月間の投与終了後にみられた末梢血リンパ球の全般的な増加によるものであった。

投与1ヵ月後の脾臓中リンパ球サブセットでは、30及び90 mg/kg/日群で CD45+, CD5+, CD+3, CD3+CD4+, CD3+CD8+あるいは CD19+の絶対数にごく軽度の減少がみられた。投与3ヵ月後では、対照群と比較して30 mg/kg/日群の雌で CD19+及び NK 細胞の絶対数に軽度の減少がみられ、90 mg/kg/日群の雌雄で単球の軽度の増加が認められた。休薬期間終了後、90 mg/kg/日群の雌で CD3+CD4+のごく軽度の増加がみられた。

以上、ポサコナゾールをマウスに1又は3ヵ月間投与した結果、末梢血及び脾臓のリンパ球サブセット、NK 細胞あるいは単球にごく軽度の影響が認められた。概して、3ヵ月間投与した30及び90 mg/kg/日群の雄で、対照群と比較して末梢血リンパ球（絶対数）のごく軽度の増加が認められた。1ヵ月間投与した30及び90 mg/kg/日群の雌雄で、脾臓のリンパ球数のごく軽度の減少が認められた。3ヵ月間投与した90 mg/kg/日群の雌雄で、脾臓の単球数のごく軽度の増加が認められた。休薬期間終了後、末梢血のリンパ系細胞に変化は認められず、90 mg/kg/日群の雌で脾臓のリンパ球サブセットの1つにごく軽度の増加が認められたのみであった。本試験における無毒性量は10 mg/kg/日であった。

C Confidential

2.6.6.8.2.3　　マウスの NK 細胞活性に関する試験（原薬）

[資料4.2.3.7.2.3: SN[redacted]338] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをマウスに1又は3ヵ月間混餌経口投与した際の NK 細胞活性への影響を検討した。さらに、1ヵ月間の休薬期間後の回復性、持続性及び遅延発現についても検討した[2.6.7.17.2.3 項]。

CD-1マウス（各群雌雄各20又は30匹）にポサコナゾールの0、10、30及び90 mg/kg/日を1又は3ヵ月間混餌経口投与し、一部の群では1ヵ月間休薬した。比較対照群には、免疫調節剤の抗アシアロ GM1抗体を免疫抑制作用が発現する用量で単回投与した。1及び3ヵ月間投与後並びに休薬後の計3時点で剖検を実施した。各剖検時に脾臓及び胸腺から単細胞浮遊液を調整し、細胞数及び細胞生存性を検査した。また、脾臓の単細胞浮遊液を、培養液で複数濃度に希釈し、放射性クロミウム（^{51}Cr）で放射線標識した YAC-1腫瘍細胞と、96穴の丸底プレートを用いて約37℃、5% CO_2 の条件で、約4時間共培養した。培養後、^{51}Cr 標識 YAC-1 細胞から培養上清を回収し、細胞傷害を受けた際に上清中に放出された放射線をガンマーカウンターで測定することにより NK 細胞の活性を評価した。

脾臓及び胸腺の細胞数及び細胞生存性に、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。NK 細胞の活性上昇が、雄では投与1及び3ヵ月後の30及び90 mg/kg/日群で、雌では投与1ヵ月後の30及び90 mg/kg/日群で認められたが、休薬後に本薬の投与に関連した変化はみられなかった。

免疫調節剤投与群では、1ヵ月後検査時の雌及び3ヵ月後検査時の雄で、対照群と比較して、胸腺に細胞数のごく軽度の減少がみられた。休薬後検査時の雄で、対照群と比較して、脾臓に細胞数のごく軽度の減少が認められた。いずれの検査時点においても、免疫調節剤を投与した群の雄あるいは雌では、対照群と比較して、NK 細胞活性のごく軽度の低下が認められた。

本試験の結果から、ポサコナゾールを30及び90 mg/kg/日の用量で3ヵ月間投与した際にみられた NK 細胞活性の上昇は可逆的な変化であり、マウスの免疫系機能に対する影響は持続的ではないことが示唆された。本試験における無毒性量は10 mg/kg/日であった。

2.6.6.8.2.4　　ラットの単核食細胞系の食作用に関する試験（静注用懸濁液）

[資料4.2.3.7.2.4: SN[redacted]323] 参考資料

本試験では、ポサコナゾール静注用懸濁液をラットに7日間静脈内投与した際の組織マクロファージの機能に及ぼす影響を検討した[2.6.7.17.2.4 項]。

雄 SD ラット（各群10匹）に、ポサコナゾールの0、12、20及び30 mg/kg/日を1日1回、7日間静脈内投与した。比較対照群には、マレイン酸 - ビニルエーテルの50 mg/kg を単回静脈内投与した。被験物質及び対照物質の最終投与の約24時間後に、^{51}Cr 標識した sRBC を単回静脈内投与した際の血液、肝臓、肺、脾臓、胸腺及び腎臓における sRBC のクリアランスを検討した。

ポサコナゾール静注用懸濁液の投与による曝露が確認され、ポサコナゾールの曝露量は用量に依存して増加した。

予想されたように、マレイン酸 - ビニルエーテルの単回静脈内投与により血中からの sRBC の

Confidential

クリアランス及び肝臓マクロファージによる sRBC のクリアランスが、媒体対照群と比較して減少した。これに伴い脾臓、肺及び胸腺で、媒体対照群と比較して、sRBC の取り込みが増加した。

ポサコナゾールの30 mg/kg/日までの用量を7日間静脈内投与した結果、血液及び評価したすべての器官における sRBC のクリアランスに影響は認められなかった。

以上、単核球系貪食細胞のクリアランスに関する無毒性量は30 mg/kg/日以上と考えられた。

2.6.6.8.3　毒性発現の機序に関する試験

2.6.6.8.3.1　ラットのカルシウムホメオスタシスに関する試験（原薬）

[資料4.2.3.7.3.1: SN[redacted]123] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをラットに混餌経口投与した際のカルシウムホメオスタシスへの影響を検討した[2.6.7.17.3.1 項]。

SD ラット（各群雌雄各20匹）を用いて、ポサコナゾールを雄には0、5、30及び45 mg/kg/日の用量で、雌には0、5、20及び45 mg/kg/日の用量で1ヵ月間混餌経口投与した。

全例でポサコナゾールの曝露が認められ、曝露量は用量依存的に増加した。5 mg/kg/日では雄より雌の曝露の方が高かったが、45 mg/kg/日では雌雄で同様の曝露が認められた。

血液生化学的検査では、全投薬群で本薬の投与に関連した変化として、総タンパク、アルブミン、カリウム及びクロールの減少、アルドステロンの減少並びに ADH の増加が認められた。また、20、30及び45 mg/kg/日群でグロブリンの減少、PTH 及び1,25-ジヒドロキシビタミン D（ビタミン D1,25）の増加が、20及び45 mg/kg/日群でカルシトニンの増加が認められた。

尿検査では、全投薬群で本薬の投与に関連したカルシウム排泄の増加が認められた。また、30及び45 mg/kg/日群の雄でリン排泄の増加が、20及び45 mg/kg/日群で浸透圧の低下及び尿量の増加が、45 mg/kg/日群の雌でナトリウム及びクロール排泄の減少が認められた。

45 mg/kg/日群の体重及び摂餌量において、本薬の投与に関連した減少が認められた。45 mg/kg/日群の投与1週目の本薬の摂取率を除き、本薬の摂取率は全投薬群で同様であった。

病理検査では、副腎、心臓、腎臓、肝臓、肺、下垂体及び脾臓に変化が認められたが、先に実施した試験でみられた所見と一致していた。また、30及び45 mg/kg/日群で皮膚に空胞化したマクロファージの集簇が認められた。

本試験の結果から、ポサコナゾールの曝露がラットのカルシウムホメオスタシスに関連するネットワークに影響を及ぼすとの仮説が裏付けられた。カルシウムホメオスタシスへの影響について、最も可能性が高い機序は、ポサコナゾールによる腎臓のカルシウム再吸収に対する作用と考えられた。PTH、カルシトニン及びビタミン D1,25の変化は、血中カルシウムのホメオスタシスを維持するための代償性機序に基づく変化と考えられた。尿量及び浸透圧の変化については、尿中カルシウムの増加の二次的変化と考えられ、体液バランスを保持するために ADH が増加したと考えられた。アルドステロンの減少については、ポサコナゾールのコルチコステロン合成への影響に起因した二次的変化と考えられた。

がん原性を評価するラットの長期試験でみられた、副腎髄質過形成及び腫瘍の発現頻度の増加

C Confidential

については（SN[redacted]088）[2.6.6.5.7 項]、本薬の投与によるカルシウムホメオスタシスへの影響で説明可能と考えられる。カルシウムホメオスタシスの変動に関連する副腎髄質腫瘍は、ラットに特異的な変化と考えられ[資料4.3: TX13] [資料4.3: TX33]、同様のリスクのヒトへの外挿性はないと考えられた。

2.6.6.8.3.2　　ラットの副腎皮質機能に関する試験（原薬）

[資料4.2.3.7.3.2: SN[redacted]547] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをラットに1ヵ月間混餌経口投与した際の血中 ACTH 及びコルチコステロン並びに尿中コルチコステロンへの影響を検討した[2.6.7.17.3.2 項]。

雄 SD ラット（各群80匹）にポサコナゾールの0、30 mg/kg/日を1日1回、最長1ヵ月間混餌経口投与した。

30 mg/kg/日を投与した際の血漿中ポサコナゾール濃度は、先に実施したポサコナゾール混餌経口投与試験（SN[redacted]258）[2.6.6.5.5 項]（SN[redacted]086）[2.6.6.5.6 項]でみられた曝露量と同程度であった。

本薬の投与に関連した変化として、脱水、体重及び摂餌量の減少、血漿中及び尿中コルチコステロンの減少、血漿中 ACTH の増加並びに副腎皮質肥大が認められた。

血漿中コルチコステロン及び24時間尿中コルチコステロンの減少並びに血漿中 ACTH の増加は、対照群との比較で、投与7又は8日及び投与28又は29日に認められた。

副腎皮質の肥大に伴い、対照群と比較して副腎重量の増加が認められた。これ以外の副腎皮質の変化として、いずれの検査時点においても、束状帯及び網状帯の空胞化及び単核細胞浸潤が認められた。投与28又は29日の検査で、副腎皮質の単細胞壊死が認められた。

以上、本試験の結果は、本薬の投与に関連する副腎皮質でのコルチコステロンの産生低下と一致するものであった。ポサコナゾールの投与でみられた血漿中 ACTH の増加は、血中コルチコステロンの減少に基づくポジティブ･フィードバックにより下垂体が刺激された結果と考えられる。

2.6.6.8.3.3　　イヌの von Willebrand 因子に関する試験（原薬）

[資料4.2.3.7.3.3: SN[redacted]136] 参考資料

本試験では、高用量のポサコナゾールをイヌ（ビーグル）に投与した際の vWf の変化を検討し、vWf の変化と他の血液学的検査での変化との関連について確認した[2.6.7.17.3.3 項]。

雄イヌ（各群4匹）にポサコナゾールを0及び90 mg/kg/日の用量で19日間強制経口投与した。

投与期間中、全例が生存した。全投薬例で DIC の発現に関連した一般状態の変化が認められた。全投薬例で摂餌量及び体重に重度の減少が認められた。

投薬例で投与5日に血小板数の減少が認められた。投与9日にほとんどの例で血漿中にフィブリン体分解物が認められ、さらに、投与12日にほとんどの例で血漿中 vWf の増加が認められた。また、投与12及び16日に2例中1例に vWf の多量体が認められた。

C Confidential

フィブリン体分解物の増加及び血小板数の減少は、血管内凝固に関連する所見と考えられる。血漿中 vWf の増加は血管内皮細胞の損傷に関連する所見であり、イヌの血管内皮細胞に対するポサコナゾールの影響により、DIC が生じたと考えられた。

2.6.6.8.3.4　　イヌの血液凝固に関する試験（原薬）

[資料4.2.3.7.3.4: SN[redacted]092] 評価資料

本試験では、高用量のポサコナゾールをイヌ（ビーグル）に投与した際にみられた血液凝固系の障害が、血管の損傷又は血小板の異常のいずれに起因するかを検討した[2.6.7.17.3.4 項]。

イヌ（各群雌雄各2匹）にポサコナゾールの0及び90 mg/kg/日を強制経口投与した。投与は、DIC を示唆する一般状態の変化及び血液学的変化が発現するまで継続した。投与期間は個体ごとに異なり、9～12日間であった。

血液学的検査及び血液生化学的検査に加え、血漿中フィブリン体分解物、血漿中11-デヒドロトロンボキサン B2、血小板凝集能及び血管内皮機能を評価した。投与6日及び剖検時（投与後23～26時間）に血液を採取し、血漿中ポサコナゾール濃度を測定した。全投薬例を剖検し、代表的な組織について病理組織学的検査を実施した。末梢血血小板及び腎臓は電子顕微鏡検査を実施した。

投与6日までに、投薬群で末梢血血小板数の減少、血漿中フィブリン体分解物の増加が認められ、DIC を示唆する口の充血／潰瘍の発現も認められた。これらの変化の程度は、その後の投与期間でおおむね増強した。

投与10日に投薬群の1例が死亡した。病理組織学的検査において、死亡例の消化管及び肺に血栓が認められ、投与13日の剖検まで生存した1例にも肺に血栓が認められた。

血小板凝集能又は血小板の超微細構造に異常は認められなかった。これらの結果から、DIC の原因はポサコナゾールの血小板に対する直接的な影響ではないことが示された。

血漿中11-デヒドロトロンボキサン B2についても、本薬の投与による影響は認められなかった。

血小板の凝集によりトロンボキサン B2が放出され、トロンボキサン B2は11-デヒドロトロンボキサン B2に代謝される。血小板の凝集が亢進される際に、血漿中のトロンボキサン濃度の上昇が認められることがあるが、本試験では11-デヒドロトロンボキサン B2濃度の上昇はみられなかった。この結果は、トロンボキサンの短い半減期によるものと推察され、本試験で認められた DIC の原因が血小板凝集の亢進であったことを否定しえるものではない。

大腿動脈を用いてアセチルコリン誘発弛緩作用による血管内皮機能を評価した結果、血管内皮機能にポサコナゾールの投与による影響は認められなかった。本試験において血管内皮に対する影響は認められなかったが、この結果は血管内皮への影響を完全に否定するものではない。この評価方法では、大血管における血管内皮の機能を評価するには感度が十分ではなかったことが考えられ、また、大腿動脈のような大血管では、小血管と比較して、ポサコナゾールに対して異なった反応を示すことも考えられた。

C Confidential

2.6.6.8.3.5　　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）

[資料4.2.3.7.3.5: SN[redacted]029] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをイヌ（ビーグル）に12ヵ月間投与した後、1又は3ヵ月間休薬させ、ポサコナゾールによる神経病理学的及び神経学的変化の発現並びにその回復性を評価した[2.6.7.17.3.5 項]。

イヌ（各群雌雄各14匹）にポサコナゾールの0及び最高30 mg/kg/日（第1週：3 mg/kg/日、第2週：10 mg/kg/日、第3週から第52週：30 mg/kg/日）を12ヵ月間（52週間）強制経口投与した。約3、6、9及び12ヵ月間の投与後（投与16、29、42及び55週目）に、投薬群の雌雄各1又は2匹を中間剖検に供した。投薬群の雌雄各5匹については3ヵ月間休薬させて、投与開始68週目に最終剖検に供した。

血漿中ポサコナゾール濃度を測定した結果、投与期間中にポサコナゾールの全身曝露が確認された。3ヵ月間の休薬期間終了時には血漿中にポサコナゾールは検出されなかった。

本試験において、無毒性量は特定されなかった。投与17～22週目に、本薬の投与に関連して瀕死状態となった3例を切迫屠殺した。屠殺例の瀕死状態は、脳、脊髄、心臓、坐骨神経あるいは胸腺における血管炎あるいは血栓で特徴付けられる血管傷害と関連していた。

切迫屠殺例を含むポサコナゾールを投与した全例で、いずれの検査時点においても、神経細胞のごく軽度から軽度の細胞質空胞化、あるいはごく軽度の軸索肥大を特徴とする神経系のリン脂質症が認められた。最初の神経系のリン脂質症は、投与16週目に認められた。

神経系のリン脂質症が最も好発する部位は脊髄の後根神経節であり、全投薬例で後根神経節の神経細胞にごく軽度から軽度の細胞質空胞化が認められた。投与29及び42週目の各雌雄各1例、55週目の雄1例、68週目の雄6例中4例及び雌6例中3例で、脳の視床神経細胞にごく軽度の細胞質空胞化が認められた。また、投与29週目の雌1例及び42週目の雄1例で、小腸及び大腸の神経節（Auerbach 神経叢）の神経細胞にごく軽度の細胞質空胞化が認められた。

延髄の楔状束核でごく軽度の軸索の肥大が、投与29、42及び55週目に剖検した投薬例の各雌雄各1又は2例及び死亡した1例に認められた。また、脊髄の後索領域でごく軽度の軸索の肥大が、投与42及び55週目に剖検した投薬群の各雌雄各1又は2例及び死亡した1例に認められた。3ヵ月間の休薬期間終了後の検査では、全投薬例の脳及び脊髄でごく軽度の軸索の肥大が認められた。脳及び脊髄で認められたごく軽度の軸索の肥大は、ポサコナゾールをイヌに6及び12ヵ月間投与した別の試験（SN[redacted]077）[2.6.6.3.8 項]（SN[redacted]302）[2.6.6.3.9 項]でも認められている。

12ヵ月間投与後に3ヵ月間休薬したが、脳及び脊髄における神経細胞の細胞質空胞化及び軸索の肥大に回復はみられなかった。

投与期間及び休薬期間中に実施した電気生理学的検査において、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。電気生理学的検査として、中枢神経系では聴覚脳幹誘発電位、視覚誘発電位及び体性感覚誘発電位を、末梢神経系では腓骨の M 及び F 波反応を測定した。体性感覚誘発電位には脊髄の後根神経節を経由する伝導を含んでいる。ポサコナゾールを投与した全例で後根神経節に神経細胞のリン脂質症が認められたが、対照群と比較して、体性感覚誘発電位に本薬の投与の影響は認められなかった。

C Confidential

本薬の投与に関連した上記以外の病理組織学的変化として、肺、リンパ節及び大腸又は小腸の腸管関連リンパ組織でマクロファージのリン脂質症が数例に認められた。投与29週目に剖検した2例で、坐骨神経あるいは脊髄髄質の神経周囲結合組織に血管炎が認められた。休薬期間終了後に剖検した2例においても脊髄髄質に血管炎が認められた。

以上、神経系のリン脂質症は投与約3ヵ月後からみられ、3ヵ月の休薬後にも認められた。本試験では、いずれの動物でも中枢神経系及び末梢神経系における機能的変化は認められなかった。

2.6.6.8.3.6　　サルの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）

[資料4.2.3.7.3.6: SN[redacted]283] 評価資料

本試験では、ポサコナゾールをサルに最長12ヵ月間投与した後、1又は3ヵ月間休薬させ、ポサコナゾールによる神経病理学的及び神経学的変化の発現並びにその回復性を評価した[2.6.7.17.3.6 項]。

カニクイザル（各群雌雄各10匹）にポサコナゾールの0及び180 mg/kg/日を最長12ヵ月間強制経口投与した。約6及び12ヵ月間投与後、対照群及び投薬群の雌雄各2又は4匹について剖検を実施した。残る各群雌雄各2又は4匹は3ヵ月間休薬後に剖検した。

血漿中ポサコナゾール濃度を測定した結果、投与期間中にポサコナゾールの全身曝露が確認された。おおむね雌よりも雄の曝露量の方が高かった。3ヵ月間の休薬期間終了時には、血漿中にポサコナゾールは検出されなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、本薬の投与に関連するごく軽度から軽度の変化がみられ、雄では赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少並びに AP の減少、雌ではフィブリノゲンの増加、雌雄で単球数及びリンパ球数の増加、血清中コレステロールの増加並びにカルシウムの減少が認められた。休薬期間終了時に、雄では赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットのごく軽度の減少、雌ではフィブリノゲン及びコレステロールのごく軽度の増加がみられたが、それ以外の変化は認められなかった。

眼科学的検査では、投与6及び12ヵ月後の検査で変化はみられなかった。

神経学的検査で、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。投与期間及び休薬期間中に実施した電気生理学的検査でも、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。電気生理学的検査としては、中枢神経系では聴覚脳幹誘発電位、視覚誘発電位及び体性感覚誘発電位を、末梢神経系では腓骨神経の M 及び F 波反応並びに腓腹感覚神経活動電位を測定した。

病理組織学的検査では、投与6あるいは12ヵ月後に本薬の投与に関連した変化として、小腸の粘膜固有層内にごく軽度のマクロファージ集簇、脾臓又は小腸の腸管関連リンパ組織にごく軽度から軽度のマクロファージの空胞化が観察された。休薬期間終了時に、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。病理組織学的に検査した神経組織及び器官、すなわち、脳、視神経を含む眼、坐骨神経、脊髄及び小腸の自律神経節に、本薬の投与に関連する病理組織学的変化はみられなかった。

以上、サルにポサコナゾールを180 mg/kg/日の用量で12ヵ月間強制経口投与した結果、本薬の

Confidential

投与に関連した神経毒性又は神経病理学的所見は認められなかった。

2.6.6.9　　考察及び結論

ポサコナゾールの毒性プロファイルとして、アゾール系抗真菌薬に共通してみられる副腎の変化（マウス、ラット及びイヌ）、非神経系組織におけるリン脂質症（全試験動物種）、DIC（イヌ）、骨菲薄化及び骨折（ラット）、肝細胞腺腫（マウスのみ）、ステロイド産生抑制による二次的な変化及び胎児毒性（ラットあるいはウサギの反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験）が認められた。また、アゾール系抗真菌薬で報告がないもののポサコナゾールの経口投与に関連する所見として、血圧上昇による代償性の変化と考えられる心臓重量の増加（全試験動物種）、神経機能の変化を伴わない神経系のリン脂質症（イヌ）、尿中カルシウム排泄の増加（ラット及びイヌ）及びリンパ節の組織球過形成（マウス及びラット）が認められた。また、ポサコナゾールの投与により胎児に骨格奇形（ラットの生殖発生毒性試験で頭蓋奇形及び肋骨欠損）が認められた。開発を中止したポサコナゾール静注用懸濁液の静脈内投与で認められた全身性の毒性は、原薬の経口投与で認められたものとその特徴に違いはなかった。静注用溶液を用いた試験で認められた全身毒性も原薬の経口投与による毒性試験結果から予想されたものであり、投与局所の忍容性は良好であった。

2.6.6.9.1　　単回投与（急性）毒性

マウス、ラット及びイヌにポサコナゾールの原薬を経口投与したときの概略の致死量は、いずれも2000 mg/kg 以上であった。ポサコナゾールの原薬を40% HPβCD に溶解して静脈内投与したときの概略の致死量は、マウスの雄及び雌でそれぞれ25及び20 mg/kg であり、ラットの雌雄で25 mg/kg であった。また、ポサコナゾール静注用懸濁液を静脈内投与したときの概略の致死量は、マウス及びラットで90 mg/kg 超であり、サルで100 mg/kg 超であった。

2.6.6.9.2　　反復投与毒性

反復経口投与した試験（反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験）において、ポサコナゾール（原薬）の投与に関連する変化として心筋／血圧への影響、心電図における変化、DIC、非神経系組織のリン脂質症、神経系のリン脂質症、性ステロイドホルモン産生への影響、副腎における変化、腎臓機能及び尿組成への影響並びに肝臓における変化が認められた。これらについての考察とともに反復静脈内投与試験の考察を以下に記載した。

2.6.6.9.2.1　　心筋／血圧への影響

ラット（SN[redacted]122、SN[redacted]076、SN[redacted]074及び SN[redacted]123）、マウス（SN[redacted]087）、イヌ（SN[redacted]075）及びサル（SN[redacted]281）に反復投与した試験で、心臓重量の増加が認められた。また、ラットの試験（SN[redacted]076、SN[redacted]088、SN[redacted]074及び SN[redacted]086）で、ポサコナゾールの投与に関連した背景デ

Confidential

ータの範囲を超える限局性心筋炎の発現頻度の増加が認められた。マウスのがん原性試験（SN[redacted]089）でも、心筋に病理組織学的変化が認められた。ポサコナゾール投与の中止後には、心臓重量の増加に回復傾向が認められた（SN[redacted]076及び SN[redacted]074）。

ポサコナゾールの投与に関連した収縮期血圧及び動脈圧の上昇がラット（SN [redacted]122）[2.6.2.4.2.2.1 項]、イヌ（SN[redacted]302）及びサル（SN[redacted]383）[2.6.2.4.2.2.2 項]の心血管評価で認められた。すべての動物種で心臓重量の増加がみられたことから、これらの動物種でも血圧の上昇が起こっていたと推測される。全試験動物種でみられた心臓重量の増加並びにラットの心筋炎及び心筋変性の発現頻度の増加は、血圧の上昇から説明することができる。

心臓重量の増加は動脈圧の上昇と直接関連しており、心臓への負荷が増大し、結果的に代償性心肥大及び心臓重量の増加が誘発される。

ポサコナゾールを投与したラットで心筋炎の発現頻度の増加がみられたが、非特異的な変化であり、血圧上昇による二次的な変化と考えられた。心筋炎は、正常なラットでもよくみられる背景的な所見であり[資料4.3: TX24] [資料4.3: TX25]、雌より雄でよくみられ、加齢とともに発現頻度は増加する[資料4.3: TX24]。心臓の負荷が増大している種々の状況において組織的変化としてみられ、カテコールアミン（エピネフリン又はノルエピネフリン）の高濃度の曝露又はイソプロテレノールの投与などでも認められる[資料4.3: TX26]。これらの原因における非特異的な性質を考慮すると、ラットでの心筋炎の発現頻度増加はポサコナゾールの心臓への直接的な毒性ではなく、心臓負荷の増大による間接的な変化であるとの結論が支持される。

ラットの2年間がん原性試験（SN [redacted]088）において、全投薬群の雌雄で心筋炎が認められた。この試験では、ポサコナゾールは混餌経口投与され、同じ用量を強制経口投与した場合と比較して、高い血漿中ポサコナゾール濃度が得られた。また、2年間がん原性試験における心筋炎の発現に関しては、全投薬群でポサコナゾールの投与に関連した変化としてみられた肺のごく軽度から重度のリン脂質症及び高用量群でみられた副腎の褐色細胞腫の発現頻度増加により影響を受けた可能性もある。2年間がん原性試験において、肺のリン脂質症が重症であったため、同変化がみられたラットで心臓負荷の増大が起こり、限局性の心筋炎を誘発した可能性がある。また、副腎の褐色細胞腫の発現によってエピネフリン及びノルエピネフリンを含むカテコールアミンの曝露が増加し、これに関連して心筋炎の発現頻度が増加することが報告されている[資料4.3: TX26]。

ポサコナゾールを投与したラット、イヌ及びサルで血圧の上昇がみられたが、その原因は不明であった。収縮期血圧の上昇は、血管抵抗（後負荷）の増大に対する代償性変化の可能性が高いと考えられた。しかしながら、心収縮能に対する直接的な陽性変力作用を完全に否定することはできない。

非臨床試験のデータから、ポサコナゾールが血圧の上昇に対して直接的に作用する可能性は低いと考えられたが、ポサコナゾールの高用量では収縮期血圧の上昇が誘発された。

国内外の臨床試験において、心臓（心不全、心筋梗塞）の副作用の発現割合は低かった[2.7.4.2.2.6.7 項]。また、血管（高血圧）の副作用は、国内試験（P101試験）において発現割合が高く、ベースラインからの平均変化量（上昇）は、収縮期血圧において、ボリコナゾール群に比べてポサコナゾール群で高かったものの、拡張期血圧は両群間で大きな差はなく、事前に規定し

Confidential

た収縮期血圧及び拡張期血圧の変動範囲の基準に合致した被験者数は、両投与群で大きく異ならなかった[2.5.5.3 項]。

2.6.6.9.2.2　　心電図における変化

イヌの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■075）において、45及び90 mg/kg/日群で、心電図の変化として QT 間隔の延長、rV2及び V10誘導で T 波逆転、V2誘導で STj 点降下、V2誘導で深い陰性 T 波並びに胸部誘導で U 波振幅の増加が認められた。異常な不整脈及び伝導障害は認められなかった。

これらの変化がみられた用量においては、イヌの死亡及び血液凝固系の障害の重度の毒性が認められた。心電図の変化に関連する変化として、45及び90 mg/kg/日群で血清中カリウムの中等度の減少が認められた。変化がみられた動物における血清中カリウムは2.9～3.9 mEq/L の範囲であった。本試験でみられた心電図の変化はすべて低カリウム血症の影響と一致しており、心筋細胞の細胞外に対する細胞内の電位の傾きが低下し、心筋の再分極の遅延が起こったと考えられる。

このイヌの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■075）の45及び90 mg/kg/日群では、心臓の病理組織学的変化として、心筋炎、出血及び出血性梗塞、血管のフィブリノイド壊死、血管炎及び心内膜炎が認められた。これらの変化は、その病理組織学的変化の特徴から、血液凝固系の障害に関連する血管の損傷に起因する二次的変化であり、ポサコナゾールの心筋に対する直接的な毒性ではないことが示唆された。心電図での異常の発現については、これらの病理組織学的変化も寄与した可能性が考えられた。45 mg/kg/日を投与したイヌでは、8週間休薬後の心電図、血清中カリウム、心臓重量及び心臓の病理組織学的検査において、ポサコナゾールの投与に関連する変化は認められなかった。

イヌの6及び12ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■077及び SN ■302）において、心電図の異常は認められなかった。これらの試験において、ポサコナゾールの投与に関連した心臓の病理組織学的変化は認められなかった。これらの試験における高用量は30 mg/kg/日であった。したがって、イヌにおいて、心電図の変化に関する無影響量は30 mg/kg/日であり、同用量での平均 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は192 μg·hr/mL であった。この曝露量は、臨床曝露量の2.3倍に相当した。

サルの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■281）において、ポサコナゾールを投与した180 mg/kg/日の用量まで心電図の変化は認められなかった。サルにおいて、心電図の変化に関する無影響量は180 mg/kg/日であり、曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は雄及び雌でそれぞれ94.6及び72.6 μg·hr/mL（臨床曝露量のそれぞれ1.1倍及び1倍未満に相当）であった。

非臨床毒性試験のうち、QT 間隔の変化を示唆する心電図の変化がみられた試験はイヌの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■075）のみであった。同試験でみられた QT 間隔の変化については、心電図に異常がみられた用量で中等度の血清中カリウムの減少が認められていることにより、その関連は説明可能であった。しかしながら、他の数種類のアゾール系抗真菌薬で、薬剤に関連する QTc の延長が報告されている[資料4.3: TX3] [資料4.3: TX4]。このことから、ポサコナゾールの心伝導系への影響を更に検討するために、安全性薬理試験（SN ■538、報告書番号 45804、SN ■122、

Confidential

SN[redacted]117及び SN[redacted]383）を実施した。hERG チャネル及び単離 Purkinje 線維系の *in vitro* 試験でみられた変化の程度から判断すると、*in vivo* で QT 間隔の延長を誘発する可能性は低いと考えられた（SN[redacted]538及び報告書番号 45804）[2.6.2.1.2 項]。サルを用いた7日間静脈内投与試験（SN[redacted]383）[2.6.2.4.2.2.2 項]においては、QT 間隔にポサコナゾールの投与の影響は認められなかった。この試験での C_{max} は17.8 µg/mL であり、臨床曝露における C_{max} の1.4倍に相当した。

ポサコナゾールの心電図 QTc 間隔に与える影響は、健康被験者では認められなかったものの、ポサコナゾールは重篤な基礎疾患を有する被験者への投与が想定され、頻度は低いものの QTc 間隔の延長が患者対象試験において報告されていることから、本剤添付文書で注意喚起する必要があると考えた[2.5.5.6.2 項]。

2.6.6.9.2.3　播種性血管内凝固（DIC）

イヌの1ヵ月間経口投与試験（SN [redacted]075）において、45及び90 mg/kg/日群で、投与1又は2週以内に、血管炎、血小板数の減少及び DIC に関連する急性の変化が認められた。これらの変化に関する無影響量は6 mg/kg/日であった。無影響量における曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

同変化は、サル（最長12ヵ月間投与）並びにマウス及びラット（最長2年間投与）の他の動物種ではみられなかった。

イヌの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN [redacted]075）において、45及び90 mg/kg/日群のほとんどの動物で、DIC に関連する変化として摂餌量減少又は無摂餌、体重減少、嘔吐、下痢、頸部又は肢掌部の開放創又は痂皮並びに粘膜表面の点状及び斑状出血が認められた。臨床検査では、フィブリン体分解物の増加及び血小板数の中等度の減少が認められた。45及び90 mg/kg/日群の死亡例では、病理組織学的変化として、微小梗塞、血管炎、潰瘍、フィブリン出血性肺炎又は炎症、壊死性細気管支炎及び微小梗塞に続発した出血性壊死が観察された。

生存例では、投与継続にもかかわらず、投与3週目以降に臨床症状の回復がみられた。投与1ヵ月後、45 mg/kg/日群の一部の動物を8週間休薬させた。休薬後には DIC に関する所見はみられなかった。これらの変化に関する無影響量は6 mg/kg/日であった。なお、マウス、ラット及びサルにおいて、DIC を示唆する所見はみられなかった。

イヌを用いてポサコナゾールの90 mg/kg/日を投与した試験（SN[redacted]092及び SN[redacted]136）を実施し、DIC について更に検討した。19日間投与した vWf に関する試験において、投与5日までに血小板数のごく軽度から軽度の減少が認められた。ポサコナゾールを投与したほとんどのイヌで血漿中 vWf の増加が認められた。vWf の多量体を検査した投薬例2例のうちの1例で、血漿中に多量体が検出された。

通常、vWf は血漿中で二量体として存在し、第 VIII 因子と複合体を形成しているが、vWf の高度多量体は血管内皮細胞内に貯蔵され、血管内皮細胞が傷害を受けた際に Weibel-Palade 貯蔵顆粒から放出される[資料4.3: TX27] [資料4.3: TX28]。ポサコナゾールを投与されたイヌ1例で vWf 多量体がみられたことから、同例において、病因の最初の機序が内皮細胞傷害であったことが強く示唆される。ポサコナゾールを投与されたイヌでみられた血小板数、フィブリン体分解物及び vWf

Confidential

の変化は、血管内皮傷害に続き内皮下組織の血栓形成マトリックス（コラーゲン）の露出が起こる血管傷害の病理と一致する。内皮下組織のマトリックスの露出は血管炎を誘発し、続いて、DIC又は血栓性血小板減少性紫斑病に関連したフィブリン産生及び血小板の消費を誘導する。

イヌにポサコナゾールを9～12日間投与した追加試験（SN ■092）において、血漿中11-デヒドロトロンボキサン B2濃度にポサコナゾールの投与による変化は認められなかった。また、ポサコナゾールは血小板凝集能に対して直接的な影響を及ぼさなかった。ポサコナゾールを投与した動物でみられた血小板凝集能の低下は、血小板機能に対する特異的な作用によるものではなく、血小板数の減少に起因したものであった。末梢血のバフィーコート試料を用いて血小板の電子顕微鏡検査を実施した結果、ポサコナゾールの投与による形態学的変化は認められなかった。これらの結果から、DIC は血小板に対する直接的な作用によるものではないことが示された。

また、同試験（SN ■092）において、陰性対照物質及びポサコナゾールを投与したイヌから採取した大腿動脈を用い、ノルエピネフリン誘発収縮に対するアセチルコリン誘発弛緩作用を指標として血管内皮機能を評価した。陰性対照物質及びポサコナゾールを投与したイヌから採取した大腿動脈において同様のアセチルコリン誘発弛緩反応が認められ、アセチルコリン誘発弛緩に関連する血管内皮細胞機能にポサコナゾール投与の影響はみられなかった。本機能試験の結果からは、血管内皮に対するポサコナゾールの毒性を確認することはできなかった。

イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■077）において、10及び30 mg/kg/日群で、急性の DIC を再度認めた。イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■302及び SN ■029）では、DIC の発現を防止するため、用量漸増投与を用いた。投与は低用量の3 mg/kg/日を1週間投与することから始め、その後、順次増量した。この投与方法は急性期の DIC の発現予防におおむね有効であったが、より長期投与では心臓及び中枢神経系に限局性血管炎及び血栓が低頻度で発現した。これらの変化は12ヵ月間投与試験の投与13、17及び22週に屠殺した3例で観察された。死亡例でみられた死亡前の所見は、1ヵ月間投与毒性試験（SN ■075）でみられた死亡例の所見と類似していた。また、6及び12ヵ月間投与毒性試験（SN ■077及び SN ■302）で変化がみられた動物の一部で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。病理組織学的検査及び血液学的検査により、限局性血管傷害であることが示され、ポサコナゾールの投与1週から3週に観察された一連の変化が重症化あるいは広範化した慢性的な変化と考えられた。

血管傷害については、イトラコナゾールを80又は120 mg/kg/日の用量で最長8日間投与したイヌの研究的試験でも検討されている[資料4.3: TX1]。その試験で認められた一般状態の変化（嘔吐、粘膜潰瘍／出血、摂餌量減少及び体重減少）はポサコナゾールのイヌ試験で観察されているものと類似していた。イトラコナゾールを投与されたイヌで、血小板数の軽度から中等度の減少、フィブリン体分解物の増加及び vWf の増加（イトラコナゾールを投与された3分の2のイヌで vWf の多量体の増加）が認められた。病理組織学的変化として出血及び血管炎が認められた。複数の器官で出血あるいは血管炎が認められ、vWf の多量体を含む血中 vWf の増加を伴っており、血管内皮傷害の所見と一致していた。

ボリコナゾールの投与でも類似の変化が認められている[資料4.3: TX2]。ボリコナゾールのイヌの1、6又は12ヵ月間経口投与試験の結果として、嘔吐、食欲不振、体重減少、フィブリン減少、

C Confidential

プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、血小板数の増加及び血小板容積の減少並びに限局性急性血管炎（脳）が報告されている。また、ボリコナゾールのイヌの1ヵ月間投与試験において、高用量群で投与14～16日に全身状態の悪化がみられ、全例が死亡又は切迫屠殺された。ボリコナゾールのイヌの6ヵ月間経口投与毒性試験では、高用量群で強い毒性が認められたため、8日間投与した後に投与は中止された。その後、6日間休薬させ、残りの試験期間についてはより低い用量が投与された。

ポサコナゾールの毒性試験でみられた DIC 及び血管傷害の一連の変化は、イヌでしか観察されていない。同所見はアゾール系抗真菌薬のクラスエフェクトであり、他のアゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール及びボリコナゾール）を投与したイヌの試験で報告されているが[資料4.3: TX1] [資料4.3: TX2]、アゾール系抗真菌薬の臨床使用においては報告されていない。

国内外の患者対象試験において、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象を評価した結果、日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象は認められなかったが、非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団において、よくみられた血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象（発現割合1%以上）として、凝血異常及び血栓性血小板減少性紫斑病 各1.5%（15/1,033例）並びに溶血性尿毒症症候群1.0%（10/1,033例）が報告され、副作用（発現割合0%超）として、溶血性尿毒症症候群及び血栓性血小板減少性紫斑病 各0.1%（1/1,033例）が報告された。また、非日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する副作用は認められなかったものの、有害事象（発現割合0%超）として、凝血異常0.4%（2/509例）、出血性素因、微小管症性溶血性貧血及び血栓性血小板減少性紫斑病 各0.2%（1/509例）が報告された。

以上より、これらの事象の発現リスクについて情報提供して注意喚起をすることが必要と考えた[2.5.5.6.4 項]。

2.6.6.9.2.4　　非神経系組織におけるリン脂質症

毒性試験に用いた全動物種において、単球／マクロファージ系細胞の空胞化を特徴として定義されるリン脂質症が認められた。高頻度で発現した変化として、肺の泡沫状肺胞マクロファージ及び空胞化マクロファージの集簇、脾臓、胸腺、リンパ節及び他のリンパ系組織の空胞化組織球並びに肝臓の空胞化クッパー細胞が認められた。ポサコナゾールを高い曝露で投与した試験あるいは長期間投与した試験においては、肺の限局性コレステリン結晶並びに骨髄、副腎、下垂体、卵巣及び皮膚の空胞化組織球が認められた。光学顕微鏡検査において、変化がみられた細胞の細胞質には、多くの場合、様々なサイズの透明な空胞が多数観察された。電子顕微鏡検査において、変化がみられた細胞には、細胞膜に接触したスペースに細胞膜に似た物質の渦巻き状構造物が認められた。光学及び電子顕微鏡検査でみられたこれらの変化は、リン脂質症の典型的な所見であった。

マウス（最長2年間）、イヌ（最長12ヵ月間）、サル（1ヵ月間）及びラット（最長6ヵ月間）の

C Confidential

試験において、いずれの器官にも、マクロファージ及び組織球のリン脂質症による機能への影響は認められなかった。しかしながら、ラット2年間がん原性試験（SN ■088）において、10及び30 mg/kg/日群の雄並びに20 mg/kg/日群の雌で、中等度又は重度のリン脂質症（肺胞マクロファージの集簇及び空胞化、並びに限局性コレステロール裂隙）が肺胞腔の約30%から50%超を占め、これらによる肺胞の拡張及び閉塞が認められた。ラットで、肺の中等度から重度のリン脂質症に関連するその他の変化として、チアノーゼ様症状、呼吸異常及び肺水腫が認められた。剖検では、変化がみられた一部の動物において、肺の虚脱不全、胸水あるいは心臓の肥大、拡幅又は拡張も認められた。これらの所見がみられた動物の死因は、肺胞マクロファージの集簇による呼吸障害であった。しかしながら、この呼吸障害は多数の細胞に肺胞マクロファージの集簇が発現したことによる機械的閉塞であった。この機械的閉塞以外に、リン脂質症による肺機能への影響を示唆する変化は認められなかった。

イヌ、ラット、マウス及びサルにおける単球／マクロファージ系細胞のリン脂質症に関する無影響量はそれぞれ1 mg/kg/日（強制経口投与）、5 mg/kg/日未満（混餌経口投与）、10 mg/kg/日未満（混餌経口投与）及び15 mg/kg/日未満（強制経口投与）であった（SN ■218、SN ■088、SN ■089、及び SN ■281）。イヌ、ラット、マウス及びサルのこれらの用量における曝露量は、いずれも臨床曝露量の1倍未満であった。ラットの1及び6ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■074及び SN ■076）並びにイヌの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■075）において、4～8週間の休薬により、マクロファージにみられた所見の回復が認められた。

アゾール系抗真菌薬を含む多くの医薬品により、動物でリン脂質症が誘発される[資料4.3: TX29]。これらの医薬品は、通常、陽イオン性両親媒性薬物であり、その分子は極性及び無極性領域の両方を有し、極性領域がプラスに荷電している。分子の電荷分布の偏りにより、表面が極性で中央が無極性の脂質二重層細胞膜に入り込むことが可能となる。細胞膜に陽イオン性両親媒性薬物が存在すると、正常な膜代謝に変化が生じる。その結果として、細胞質リソソーム内に細胞膜が蓄積し、組織学的に空胞として観察される。膜の代謝障害については、リソソーム内のホスホリパーゼの抑制又は膜内に薬物が存在することによるホスホリパーゼの膜分解速度の低下に起因していると考えられている。

薬剤誘発性リン脂質症に関しては、通常、ヒトでは、いずれの検査においても、臨床的に意義のある機能的変化は認められていない[資料4.3: TX29]。

フルコナゾール又はイトラコナゾールなどのアゾール系抗真菌薬でも、動物試験において、同様の特性の変化が認められている[資料4.3: TX3] [資料4.3: TX4]。フルコナゾールを投与した動物では、複数の組織でリポフスチン沈着及び細胞質空胞化が認められている[資料4.3: TX4]。イトラコナゾールのラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、肺、胸腺、リンパ節及び脾臓で泡沫状マクロファージが報告されている[資料4.3: TX3]。イトラコナゾールのラットがん原性試験では、肺、乳腺、皮膚、皮下組織、胸腺、膀胱及び下垂体でコレステロール裂隙が認められている[資料4.3: TX3]。

C Confidential

2.6.6.9.2.5　　神経系組織におけるリン脂質症

神経系組織のリン脂質症は、イヌの6及び12ヵ月間投与毒性試験（SN[redacted]077及び SN[redacted]302）及びラット2年間がん原性試験（SN[redacted]088）で認められた。

イヌの光学顕微鏡検査で観察された変化として、脳（主に視床領域で、他の大脳領域にも散在）、後根神経節を含む脊髄及び小腸の Auerbach 神経叢において神経細胞の空胞化が認められた（SN[redacted]302）。神経細胞の細胞質には、弱好塩基性物質を含む細かい空胞が認められた。脳の電子顕微鏡検査では、この空胞内にリン脂質症に関連する典型的な膜の渦巻き状構造物であるミエロイド小体が観察された。空胞化神経細胞には変性又は壊死を示唆する変化は認められず、また、空胞化神経細胞周辺の神経組織にも傷害又は壊死の所見は認められなかった。変化がみられたイヌにおいて、脳及び脊髄の軸索肥大も認められた。他の毒性試験の対照動物でも脳の軸索肥大は認められているが、神経細胞空胞化を伴う軸索肥大に関してはポサコナゾール投与に関連した変化と考えられ、総合的に神経系のリン脂質症と判断された。

10 及び 30 mg/kg/日群の脳及び 3 mg/kg/日以上の群の Auerbach 神経叢において、神経細胞の変化が観察された（SN[redacted]077 及び SN[redacted]302）。

イヌを用いて神経系に関する12ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]029）を実施し、1）神経機能に対する影響、2）神経系におけるリン脂質症の発現時期、及び3）神経系のリン脂質症の3ヵ月間休薬後の回復性を評価した。定期的に神経学的検査及び電気生理学的検査（中枢神経系の聴覚脳幹誘発電位、視覚誘発電位及び体性感覚誘発電位並びに末梢神経系の M 波、F 波に対する腓骨神経反応）を実施（投与期間中は3ヵ月ごと、12ヵ月間の投与終了の1及び3ヵ月後）し、神経機能を評価した。サルでも同様の目的で神経系に関する毒性試験（SN[redacted]283）を実施した。サルの試験では、電気生理学的検査（イヌの試験と同様の検査に加えて、腓腹感覚神経活動電位）を3ヵ月間隔で実施し、剖検を投与6及び12ヵ月後に実施した。

イヌ及びサルの12ヵ月間経口投与神経毒性試験（SN[redacted]029及び SN[redacted]283）の神経学的検査及び電気生理学的検査において、ポサコナゾールの投与に関連した変化は認められなかった。サルでは、いずれの検査時点の病理組織学的検査でも、神経系にリン脂質症に関連する変化は認められなかった（SN[redacted]283）。

イヌの試験では、試験期間中の3ヵ月ごとの検査時点及び3ヵ月間の休薬終了時点で、脳、眼、坐骨神経、小腸及び脊髄（後根神経節を含む）の病理組織学的検査を実施した。全測定時点のポサコナゾール投与動物で、神経細胞の細胞質のごく軽度又は軽度の空胞化あるいは軸索のごく軽度の肥大を特徴とする神経系のリン脂質症が認められた。神経系のリン脂質症は、投与開始3ヵ月後に初めて観察され、12ヵ月間投与後に3ヵ月間休薬させた後でも変化が残存して認められた。投与3又は6ヵ月で発現した後、投与期間の延長に伴った増悪は認められず、神経系のリン脂質症は進行性変化ではないことが示唆された。

神経系のリン脂質症は、脳、脊髄及び小腸の Auerbach 神経叢で認められた。神経系のリン脂質症に関し、最も好発した組織は脊髄の後根神経節であり、3ヵ月間投与した全例で変化がみられた。体性感覚誘発電位は後根神経節を経由する伝導を含んでいるが、ポサコナゾールを投与した全例で、後根神経節の神経細胞の細胞質にごく軽度から軽度の空胞化が認められたにもかかわら

C Confidential

ず、対照群と比較した際の体性感覚誘発電位に影響は認められなかった。イヌにおいて、神経機能の変化を伴わない神経系のリン脂質症がみられた用量（3、10及び30 mg/kg/日）での曝露量を臨床曝露量と比較すると、1倍未満から2.1倍に相当した。

サルにおいて、180 mg/kg/日を最長12ヵ月間経口投与した結果、ポサコナゾールの投与に関連した神経系組織の変化は認められず、また、神経機能の変化も認められなかった（SN ■283）。サルにポサコナゾールの180 mg/kg/日を投与した際の曝露量を臨床曝露量と比較すると、雄で2.01倍、雌で1.5倍に相当した。

イヌにおいて、中枢及び末梢神経系機能に変化が認められなかったことから、イヌでみられた神経系のリン脂質症については、ヒトにおいて臨床的意義はほとんどないことが示唆される。

国内外の臨床試験において、中枢神経（痙攣、脳虚血、脳出血）に関連する副作用は報告されていない[2.7.4.2.2.6.8 項]。

神経系以外の組織で、ポサコナゾールの投与に関連するリン脂質症に関して、最も感受性が高い動物種はイヌであった。イヌの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■218）におけるリン脂質症に関する無影響量は1 mg/kg/日であり、これに対し、ラットの6ヵ月間経口投与毒性試験（SN■076）における無影響量は5 mg/kg/日であった。動物種間で感受性が明らかに異なることの理由は不明であるが、神経系のリン脂質症が他の動物種でみられず、イヌで認められたことについては説明可能である。

後根神経節における血液脳関門は、他の神経系部位と比較してバリアー機能が厳格ではないため、後根神経節細胞は神経系以外の器官の薬物曝露量により近い曝露を受ける[資料4.3: TX30]。この差異により、脳及び脊髄に比べて後根神経節でポサコナゾールの投与に関連するリン脂質症の発現が高かったと考えられる。

以上、神経系のリン脂質症は、神経系以外の組織でリン脂質症に関して最も感受性の高い動物種であったイヌでのみ認められた。神経系のリン脂質症は、発現後、投与期間の延長に伴った増悪は認められず、神経細胞又は関連組織の変性又は壊死に関連する所見も認められなかった。広範囲な電気生理学的検査を実施した結果、神経機能に変化は認められなかった。

2.6.6.9.2.6　　雄性ステロイドホルモン産生への影響

ラット（SN■088及び SN■086）、イヌ（SN■302及び SN■075）及びサル（SN■308）に反復投与した毒性試験において、雄生殖器にポサコナゾールの投与に関連した変化が認められた。これらの変化は長期間の曝露又は短期間での高用量曝露で認められた。ラットよりイヌの方が、若干感受性が高いと考えられ、この差異は *in vitro* のステロイド産生酵素抑制試験（SN■379及び SN■193）の結果と一致した[2.6.5.10E 項]。マウスの3ヵ月間及び2年間投与試験（SN■087、SN■089及び SN■028）及びサルの1ヵ月間経口投与試験（SN■281）では、雄生殖器にポサコナゾールの投与に関連した変化は認められなかった。

ラット、イヌ及びサルにおける変化として、ラットで小型の精巣、精嚢、前立腺、精巣上体の小型化、精巣の水腫、精子形成障害、精巣上体の精子減少及び精巣上体管腔内の異常精子細胞、

C Confidential

精巣、前立腺及び精嚢の萎縮、イヌで精巣及び精巣上体の変化、精細胞の巨細胞の発現、サルで精巣の精細管変性が認められた。しかしながら、180 mg/kg/日まで投与した雄ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雄生殖能への影響はみられなかった（SN[redacted]185）。

ポサコナゾールを含むアゾール系抗真菌薬の薬理作用は、酵母及び糸状菌のエルゴステロール生合成に関与するラノステロール14α-脱メチル化酵素（チトクロム P450の CYP51）の阻害である。ポサコナゾールを含むアゾール系抗真菌薬は、ほ乳類ではステロイド合成に関与するチトクロム P450酵素を阻害し、その結果として副腎及び生殖器に影響を及ぼす。

In vitro 試験（SN[redacted]379及び SN[redacted]193）で、アンドロゲン系のホルモン合成の阻害作用を評価した。ラットの精巣ミクロソーム及びイヌの精巣 S-10分画を用いて、17-ヒドロキシプロゲステロン、アンドロステンジオン及びテストステロンの産生を評価した[2.6.5.10E 項]。精巣において、プロゲステロンはチトクロム $P450_{17}$ヒドロキシラーゼによって17-ヒドロキシプロゲステロンに変換される。その後、17-ヒドロキシプロゲステロンはチトクロム $P450_{17}$リアーゼによってアンドロステンジオンに変換される。続いて、アンドロステンジオンはチトクロム P450酵素ではない17-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼによってテストステロンに変換される。

イヌの精巣 S-10分画において、ポサコナゾール及びケトコナゾールはテストステロン合成に関与する酵素を阻害したが、ケトコナゾールの阻害作用の方がポサコナゾールより強かった（SN[redacted]193）[2.6.5.10E 項]。ラットの精巣ミクロソームにおいて、ポサコナゾール及びケトコナゾールは17-ヒドロキシプロゲステロンの産生を抑制し、ポサコナゾールの抑制作用の方が若干強かった（SN[redacted]379）[2.6.5.10E 項]。しかしながら、ラットの精巣ミクロソームでは、ポサコナゾールはアンドロステンジオンの産生を抑制せず、むしろ産生促進が認められた。ケトコナゾールはアンドロステンジオンの産生を抑制した。ポサコナゾールは、ラットの精巣ミクロソームにおいて、アンドロステンジオンからのテストステロンの産生も抑制しなかった。ラット及びイヌの精巣調製試料のテストステロン合成に関与する酵素において、イトラコナゾールの曝露（ラット 100 µM、イヌ10 µM）による阻害作用は認められなかった（SN[redacted]379及び SN[redacted]193）。

ポサコナゾールのテストステロン合成阻害に関しては、ラットよりイヌに対する作用の方が強かった（SN[redacted]379及び SN[redacted]193）。この動物種間の差は、ケトコナゾールでも認められているが、テストステロン合成の阻害作用はケトコナゾールの方がポサコナゾールより強かった（SN[redacted]379及び SN[redacted]193）。ポサコナゾールの毒性試験において、テストステロン合成の阻害作用に起因する雄生殖器の病理組織学的変化がみられたが、180 mg/kg/日までの用量で雄ラットの受胎能に影響は認められていない（SN[redacted]073及び SN[redacted]185）。

イトラコナゾール、ケトコナゾール及びボリコナゾールの反復投与毒性試験において、精巣及び精子形成に対する影響が報告されている[資料4.3: TX3] [資料4.3: TX4] [資料4.3: TX2] [資料4.3: TX5] [資料4.3: TX6] [資料4.3: TX7]。これらの雄生殖器における変化は、雄性ステロイドホルモン産生への影響に起因することから、クラスエフェクトであると考えられる。

健康被験者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液の投与試験（[redacted]-098及び [redacted]-089試験）では、ステロイド生成へのポサコナゾールの影響を評価するため、血中テストステロン及びコルチゾール濃度を測定した。その結果、コルチゾール濃度に変化はなく、一部の被験者でテストステ

Confidential

ロン濃度の減少が認められたが、大部分のテストステロン濃度は基準範囲（14～35.0 nmol/L）から大きく外れるものではなかった[2.7.4.4.3.1.1.1 項]。

2.6.6.9.2.7　　雌性ステロイドホルモン産生への影響

雌生殖器では、ポサコナゾールの投与に関連した変化が、ラット（SN[redacted]076、SN[redacted]088、SN[redacted]074及びSN[redacted]086）及びマウス（SN[redacted]087及びSN[redacted]089）の毒性試験で認められた。イヌ（最長12ヵ月間）又はサル（最長3ヵ月間）に反復投与した毒性試験では、ポサコナゾールの投与に関連した雌生殖器の変化は認められなかった。

高用量である45 mg/kg/日までの用量を、ラットに交配前14日間及び交尾後（妊娠）7日まで1日1回投与した結果、ポサコナゾールの投与による雌の受胎能（性周期、交尾行動及び受胎率）への影響は認められなかった（SN[redacted]073及びSN[redacted]085）。しかしながら、ラットの1及び6ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]074及びSN[redacted]076）において、それぞれ15及び5 mg/kg/日群で雌生殖器及び性周期にポサコナゾールの投与に関連した変化が認められた。変化としては、卵巣の間質過形成及び間質細胞の肥大を伴う卵巣重量の増加並びに子宮及び膣の粘膜萎縮を伴う子宮重量の減少が認められた。ラットの1ヵ月間経口投与試験（SN[redacted]074）では、性周期の延長又は消失も認められた。休薬期間終了時にすべての変化の回復が認められた。

ラットのがん原性試験（SN[redacted]088）において、全投薬群の雌で乳腺線維腺腫、乳腺腺癌及び乳腺嚢胞の発現頻度の用量依存的な減少が認められた。フルコナゾールのラットがん原性試験でも雌の乳腺腫瘍の減少が認められている[資料4.3: TX4] [資料4.3: TX19]。

イトラコナゾール、フルコナゾール及びケトコナゾールを含む他のアゾール系抗真菌薬でもげっ歯類の雌生殖器の変化が認められており、雌性ステロイドホルモン産生の減少に関連する変化であり、血中エストラジオールあるいはプロゲステロン濃度の低下とその結果である黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモンの分泌増加に関連した変化と考えられており、これはアゾール系抗真菌薬でよく知られている変化である[資料4.3: TX3] [資料4.3: TX8] [資料4.3: TX9] [資料4.3: TX10] [資料4.3: TX11]。げっ歯類において、ポサコナゾールの投与に関連した雌生殖器の所見は回復性の変化であり、雌生殖器への永続的な影響ではないことが示唆された（SN[redacted]076及びSN[redacted]074）。

2.6.6.9.2.8　　副腎における変化：副腎皮質

ラット（SN[redacted]076、SN[redacted]088、SN[redacted]074、SN[redacted]086、SN[redacted]123及びSN[redacted]547）、マウス（SN[redacted]089、SN[redacted]028及びSN[redacted]087）及びイヌ（SN[redacted]077、SN[redacted]302及びSN[redacted]075）に反復投与した試験で、副腎皮質への影響が認められた。副腎皮質の変化としては、副腎重量の増加、副腎皮質の肥大又は過形成、皮質細胞の空胞化、皮質の変性及び壊死が認められ、また、皮質及び髄質の腫瘍がラットでのみ認められた。

イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]077）の30 mg/kg/日群で、血漿中コルチゾールの減少

Confidential

が ACTH の刺激の前後に認められ、ポサコナゾールの副腎皮質機能への影響が確認された。

ポサコナゾールの毒性試験でみられた副腎皮質の変化は、アゾール系抗真菌薬でよく知られている副腎皮質ステロイド合成への影響と一致していた。ラットあるいはイヌの副腎細胞の細胞画分において、ポサコナゾールにより、チトクロム $P450_{11}$の抑制を介してコルチゾール及びコルチコステロン合成が阻害された（SN[redacted]379及び SN[redacted]193）[2.6.5.10E 項]。同様の変化はケトコナゾール及びイトラコナゾールの曝露でも認められている（SN[redacted]379及び SN[redacted]193）[2.6.5.10E 項]。

ラットの1ヵ月間経口投与試験（SN[redacted]547）で、ポサコナゾールの30 mg/kg/日の投与によって、血漿中及び尿中コルチコステロンの減少並びに血漿中 ACTH の増加が認められた。これらのデータから、ラットのがん原性試験でみられた副腎皮質の過形成及び腫瘍は、1）ポサコナゾールによるコルチコステロン合成阻害により、2）血中 ACTH が増加し、3）副腎皮質への慢性的な増殖性の刺激の結果として生じたとの仮説が支持された。この仮説は、副腎皮質腫瘍の発現が、ACTH による慢性的な増殖性刺激に関連する二次的変化であり、遺伝毒性によるものではないことを示している。

健康被験者を対象とした臨床試験では、血中コルチゾール及びアルドステロンの測定、並びに ACTH 負荷後の血中コルチゾール及びアルドステロンへの影響を評価した。その結果、ポサコナゾール投与により、血中コルチゾール濃度に変化は認められなかった[2.7.4.4.3.1.1.1 項]。また、ポサコナゾール投与により、血中アルドステロン濃度の減少が認められたものの、経時的にベースライン値に回復する傾向があり、アルドステロン濃度に対するポサコナゾールの影響と用量との間に相関性はないと思われた[2.7.4.4.3.1.1.2 項]。さらに、ACTH 負荷投与により血中アルドステロン及び血中コルチゾールの濃度が上昇していることから、ポサコナゾールが副腎機能を阻害しないことが示唆された[2.7.4.4.3.1.1.2 項]。また、日本人健康被験者を対象とした試験（P067試験）及び非日本人の侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした予防投与試験（P05520試験）からも、副腎機能低下は示唆されなかった[2.7.4.4.3.1.1.3 項] [2.7.4.4.3.1.2.1 項]。

一方、国内外の患者対象試験において、内分泌（副腎機能不全）関連の有害事象を評価した結果、日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象は認められなかったが、非日本人患者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液投与集団において、副腎機能不全0.9%（9/1,033例）、アジソン病、急性副腎皮質機能不全及びグルココルチコイド減少の有害事象が各0.1%（1/1,033例）報告され、副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全及びグルココルチコイド減少の副作用が各1例（うち1例は、重篤な副作用と判定された副腎機能不全）報告された。また、非日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、内分泌（副腎機能不全）に関連する副作用は認められなかったものの、副腎機能不全の有害事象が1例報告された。

これらのことから、副腎機能不全の発現リスクについて情報提供して注意喚起をすることが必要と考えた[2.5.5.6.3 項]。

Confidential

2.6.6.9.2.9　　副腎における変化：副腎髄質

ラットの2年間がん原性試験（SN[redacted]088）において、高用量群の雄（30 mg/kg/日）及び雌（20 mg/kg/日）で、副腎髄質における良性及び悪性褐色細胞腫の発現頻度の増加が認められた。

副腎髄質腫瘍の増加は、カルシウムホメオスタシスへの影響に起因した変化と考えられた。公表論文で、糖アルコール、非ステロイド性抗炎症薬及びビタミンD3を含む様々な物質を投与したラットにおいて、カルシウムホメオスタシスへの影響と副腎髄質過形成、クロム親和性細胞の増殖あるいは腫瘍との関連が報告されている[資料4.3: TX13] [資料4.3: TX15] [資料4.3: TX31] [資料4.3: TX32] [資料4.3: TX33]。また、高カルシウム含有食の摂取[資料4.3: TX16] [資料4.3: TX33] [資料4.3: TX34]、並びにカルシウムホメオスタシスの障害及び二次性の副甲状腺機能亢進症を伴う加齢性腎臓病[資料4.3: TX15] [資料4.3: TX35]など、その他の要因についても関連性が報告されている。共通の所見として、高カルシウム尿症、骨脱灰あるいは腸管からのカルシウム吸収増加などがみられる[資料4.3: TX12] [資料4.3: TX13] [資料4.3: TX31]。これらの副腎髄質の変化はしばしば慢性高カルシウム血症を伴うが、高カルシウム血症がみられない高カルシウム尿症を伴う場合についても報告がある[資料4.3: TX31] [資料4.3: TX32]。

ポサコナゾールによるカルシウムへの影響を詳細に検討するため、ラットを用いた1ヵ月間投与試験（SN[redacted]123）を実施した。2年間がん原性試験（SN[redacted]088）と同じ低用量及び高用量を用い、更に高い用量（45 mg/kg/日）も設定した。血清中カルシウムイオン又は血清中総カルシウムに変化は認められなかった。しかしながら、20 mg/kg/日（雌）、30 mg/kg/日（雄）あるいは45 mg/kg/日群で血清中PTH、カルシトニン及びビタミンD 1,25の増加がみられ、カルシウムホメオスタシスへの影響が示唆された。

この1ヵ月間投与試験でみられたポサコナゾールの投与に関連した変化は、主に腎臓でのカルシウムの損失に関連していると考えられた。腎臓でろ過されたカルシウムが再吸収されない場合、高カルシウム尿症となり、カルシウムの損失が起こる。血清中のカルシウム濃度を維持するため、副甲状腺のPTH産生が増加する。これは、1ヵ月間投与試験でみられたPTHの増加と一致する。PTHはカルシウムを動員するために骨吸収を刺激する。このことは、ラットの反復投与毒性試験（SN[redacted]086及びSN[redacted]088）でみられた骨菲薄化及び骨折と一致する。また、PTHはビタミンD 25をヒドロキシル化することにより、より活性のあるビタミンD 1,25に変換する。ビタミンD 1,25は腎臓でのカルシウム損失の代償として、腸管からのカルシウム吸収を促進する。ビタミンD 1,25の増加は、1ヵ月間投与試験（SN[redacted]123）の本薬群で認められている。

ポサコナゾールを投与したラットでみられたカルシトニンのごく軽度の増加は、ポサコナゾールのカルシウムバランスへの影響の説明と一致する。代償の過剰から血清中のカルシウム濃度が正常より高くなった際に、カルシトニンはPTH及びビタミンD活性を抑制する役割を担っていると考えられる。この解釈は1ヵ月間投与試験（SN[redacted]123）の結果と一致している。仮にPTH及びビタミンD活性によって血清中のカルシウムを正常な濃度で維持できない場合には、血清中カルシウムの過剰増加に対するカルシトニンを介した抑制も必要ないであろう。しかしながら、本試験では、腎臓でのカルシウム損失にもかかわらず、PTH及びビタミンDの代償性メカニズムによって血清中のカルシウム濃度は正常レベルに維持されており、カルシトニンの増加はこの代償

Confidential

性の血清中カルシウムの過剰増加に対する反応と考えられる。

ラットでみられたカルシウムホメオスタシスへの影響と副腎髄質の過形成あるいは腫瘍に関連するメカニズムについては、現時点では不明である。しかしながら、副腎髄質のこれらの所見は、一般的に、ラットに特異的な変化であると認識されている[資料4.3: TX13] [資料4.3: TX14]。マウスにおける2回のがん原性試験（SN ■089及び SN ■028）で、副腎髄質又は皮質の腫瘍の発現頻度に増加は認められなかった。ラットにおいて、自然発生的に副腎髄質の増殖が高い頻度で生じていることはよく知られている[資料4.3: TX12]。また、ヒトとラットで副腎髄質細胞の構造及び機能に大きな違いがあり、ラットのクロム親和性細胞の方が細胞内カルシウム及び全身性のカルシウムホメオスタシスの変動に対し感受性が高い[資料4.3: TX13]。*In vitro* 試験において、ラットと比較して、ヒトの副腎髄質のクロム親和性細胞の方が細胞増殖シグナルに対する感受性が低いことが示されている[資料4.3: TX14]。また、ヒトにおいて、高カルシウム尿症又は高カルシウム血症と副腎髄質腫瘍発現リスクとの関連性については確認されていない[資料4.3: TX15] [資料4.3: TX16] [資料4.3: TX12]。なお、臨床試験において、カルシウムホメオスタシスに関連する有害事象を評価した結果、ポサコナゾールのカルシウムホメオスタシスへの影響は認められなかった[2.5.5.6.3 項]。

ラットの褐色細胞腫の発現に関する別の説明として、肺の広範囲に生じた変化による全身性の低酸素血症の関与も考えられる[資料4.3: TX17]。肺に生じた病理学的な変化の結果、ガス交換領域が減少し、副腎髄質からのカテコールアミン分泌が刺激され、最終的に2年間投与試験でみられた過形成及び腫瘍に繋がった可能性が報告されている[資料4.3: TX17]。ラットのがん原性試験（SN ■088）で、高用量群の雌雄の肺において、中等度から重度のリン脂質症が肺胞腔の約30%から50%超を占め、その結果、肺胞の拡張及び閉塞が認められた。高用量群における肺のリン脂質症に関連する他の変化として、チアノーゼ様症状、呼吸異常、肺水腫、肺の虚脱不全、胸水あるいは心臓の肥大／拡幅／拡張も認められた（SN ■088）。これらの所見がみられたラットの死因は、肺胞マクロファージの集簇による呼吸障害と考えられる（SN ■088）。この呼吸障害により低酸素血症及びカテコールアミンの過剰分泌が起こり、結果的に褐色細胞腫の発現が誘発された可能性もある。

2.6.6.9.2.10　　腎臓機能及び尿組成への影響

ラット及びイヌの反復投与毒性試験（SN ■076、SN ■077、SN ■302、SN ■074及び SN ■075）で、尿中カルシウム排泄の増加、尿量の増加、尿浸透圧の低下、腎臓重量の増加（ラット）及び限局性好塩基性尿細管が認められた。

ポサコナゾールのカルシウムホメオスタシスへの影響を検討するため、ラットを用いた1ヵ月間投与試験（SN ■123）を実施した。全投薬群［5、30（雄）又は20（雌）及び45 mg/kg/日］で、尿中カルシウム排泄の増加、尿量の増加、尿浸透圧の低下及び限局性好塩基性皮質尿細管が認められた。1ヵ月間投与後、全投薬群の雄並びに20及び45 mg/kg/日群の雌で、血漿中の ADH の増加が認められた。

Confidential

ADH が腎尿細管からの水分吸収を増加させ、尿量及び体液損失を減少させる作用を有することから、ラットの1ヵ月間投与試験で尿量の増加及び ADH の増加が同時に認められたことについては、矛盾しているようにみえる。ADH は、アデニル酸シクラーゼを必要とする機序を介し、ヘンレのループの細胞に作用する。このアデニル酸シクラーゼは細胞内カルシウムの増加（ヘンレのループ上皮細胞における高カルシウム）によって抑制される[資料4.3: TX18]。

ラット及びイヌの腎臓及び尿の変化については、ポサコナゾールによる腎臓尿細管上皮細胞のカルシウム再吸収の不良に関連すると考えられる。尿中カルシウム排泄の増加は細胞内カルシウムの増加（テストしていない）を誘発し、それによりヘンレのループの細胞のアデニル酸シクラーゼが抑制され、結果的に ADH の作用が抑制され、尿量の増加（及び尿浸透圧の低下）がみられる。尿中カルシウムの増加の原因については不明である。しかしながら、腎臓重量の増加及び皮質上皮細胞の好塩基化が認められたことから、これらの細胞において、カルシウム再吸収の不良に対する代償性変化として何らかのタンパク質の合成促進が起こったことが示唆された。

ラット及びイヌでのカルシウムホメオスタシスへの影響は、腎尿細管上皮細胞のカルシウム再吸収の不良により生じることが考えられ、このことを裏付ける追加の知見も得られている。サルの1ヵ月間経口投与試験（SN [redacted]281）並びに3ヵ月間静脈内投与試験（SN [redacted]308）及びマウスの2年間投与試験（SN[redacted]089及び SN[redacted]028）では、腎臓にポサコナゾールの影響は認められなかったことから、腎尿細管上皮細胞に基礎となる最初のカルシウム再吸収不良がサル及びマウスでは起こらないことが示唆される（SN[redacted]087、SN[redacted]089、SN[redacted]281及び SN[redacted]308）。また、ラットの長期試験でみられた骨菲薄化及び骨折（SN[redacted]086及び SN[redacted]088）は、慢性的な尿からのカルシウム損失に起因すると考えられた。サル及びマウスでは、ポサコナゾールの投与に関連した骨折及び腎臓の病理組織学的変化は認められていない（SN[redacted]089、SN[redacted]281及び SN[redacted]087）。ポサコナゾールによって誘発された腎尿細管上皮細胞のカルシウム再吸収の不良に起因して、ラット及びイヌでは、尿量、尿中カルシウム排泄、腎臓重量及び腎尿細管上皮組織に変化が認められ、これらの変化は、試験した動物種のうちラット及びイヌのみでみられ、臨床試験のデータからこれらの変化はヒトでは起こらない根拠が示されていると結論づけられる。

健康被験者を対象とした初期のポサコナゾール臨床開発プログラム（I[redacted]-098及び I[redacted]-089試験）において、特別な尿検査（尿比重、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、N-アセチルグルコサミニダーゼ及び β_2ミクログロブリンの尿排泄）を実施した結果、持続する異常又は臨床的に意義のある所見は認められなかった[2.5.5.5 項]。また、臨床試験において、カルシウムホメオスタシスに関連する有害事象を評価した結果、ポサコナゾールのカルシウムホメオスタシスへの影響は認められなかった[2.5.5.6.3 項]。

2.6.6.9.2.11　　肝臓における変化

ラットの3ヵ月間混餌経口投与試験（SN [redacted]086）、イヌの1、6及び12ヵ月間経口投与試験（SN[redacted]075、SN[redacted]077及び SN [redacted]302）、マウスの3ヵ月間混餌経口投与試験及びがん原性試験（SN[redacted]087及び SN[redacted]089）、並びにサルの12ヵ月間経口投与試験（SN[redacted]283）の20例中1例におい

Confidential

て、ALT 及び AST の増加が認められた。

同時対照群と比較した際の ALT 及び AST の増加は、ラットでそれぞれ1.5～2.1及び2.5～4.0倍、イヌでそれぞれ1.3～10及び1.1～3.2倍、サルの12ヵ月間経口投与試験における1例でそれぞれ2.1～8.6及び2.8～9.2倍であった。

休薬期間を設定した試験（SN[redacted]089、SN[redacted]075及び SN[redacted]283）では、増加した ALT 及び AST に回復傾向が認められた。ALT あるいは AST の増加が認められなかった用量は、マウス、イヌ及びサルで、それぞれ6、15及び90 mg/kg/日であった。ラットにポサコナゾールを混餌経口投与した試験で同所見が認められなかった用量は、雄及び雌でそれぞれ30及び5 mg/kg/日であった。

ラットに8日間強制経口投与した酵素誘導に関する試験（SN [redacted]365）では、本薬の投与による変化はみられなかった[2.6.5.10A 項]。

イヌ及びサルの試験（SN[redacted]077、SN[redacted]302、SN[redacted]075及び SN[redacted]281）では、肝細胞に変性性又は壊死性の変化は認められず、病理組織学的検査では、リン脂質症に関連するクッパー細胞の空胞化のみがみられた。

げっ歯類のみで、肝細胞に病理組織学的変化が認められた。ラットでは、肝細胞の単細胞壊死及び空胞化／微小胞形成、多核肝細胞、門脈周囲の細胞萎縮及び細胞浸潤、変異細胞巣、肝細胞の巨大核及び肥大がみられた（SN[redacted]074、SN[redacted]086及び SN[redacted]088）。トランスアミナーゼの増加の程度が最も高かったのはマウスであった。マウスでは、同時対照群と比較して、ALT が2.2～13倍、AST が1.2～7.0倍増加した（SN[redacted]089）。マウスのがん原性試験では、肝臓の病理組織学的変化は、最大耐量を上回って、肝毒性がみられる用量で認められた（SN[redacted]089及び SN[redacted]028）。マウスの肝臓にみられた病理組織学的変化は、びまん性の肝細胞肥大、細胞の大小不同、核内封入体、有糸分裂像の増加、再生性肝細胞過形成（SN[redacted]089、SN[redacted]028及び SN[redacted]087）、及び肝細胞腺腫（SN[redacted]028）であった。

ALT 及び AST の増加並びに肝臓の病理組織学的変化は、フルコナゾール、イトラコナゾール及びボリコナゾールを含む他のアゾール系抗真菌薬の毒性試験でも認められている[資料4.3: TX2] [資料4.3: TX3] [資料4.3: TX4]。

アゾール系抗真菌薬では肝機能障害との関連が知られており、ポサコナゾールの国内外の臨床試験において、肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象及び副作用の発現割合が高いことから、本剤添付文書で注意喚起する必要があると考えた[2.5.5.3 項]。

2.6.6.9.2.12　静脈内投与による毒性

開発を中止したポサコナゾール静注用懸濁液の毒性プロファイルは経口投与によるものと類似していた。ポサコナゾールの経口投与試験でみられたように、ポサコナゾール静注用懸濁液のラット及びサルの3ヵ月間投与毒性試験でも、アゾール系抗真菌薬でみられる副腎皮質ステロイドホルモンの産生阻害による副腎機能の抑制が認められた（SN[redacted]421及び SN[redacted]308）。副腎機能の抑制に起因する死亡もみられたが、これらは患者及び健康成人に経口又は静脈内投与した際の定常状態での血漿中薬物濃度よりも高い血漿中濃度でみられた。静注用懸濁液の投与での特異な所

Confidential

見として、ラット及びサルの両試験で細網内皮系細胞への影響と投与部位の変化がみられた。また、サルの試験で、肺の血栓及び血栓塞栓、脾臓の機能亢進による血小板数の減少、体温低下及び心拍数の減少（アゾール系抗真菌薬による副腎皮質機能の抑制に起因）、D ダイマーのごく軽度の増加並びに下垂体重量の増加がみられた。

肺の血栓及び血栓塞栓は、サルの1ヵ月間投与試験の静注用懸濁液群及びプラセボ処方群に認められた（SN[redacted]033）。サルには大静脈の留置カテーテルを介して1時間点滴投与した。この肺の血栓及び血栓塞栓は、外科的に挿入した留置カテーテルを使用した静脈内投与試験でみられる所見と同様で、カテーテル先端の刺激により生じた血栓がカテーテル先端から肺に移動したことによると考えられた[資料4.3: TX40]。サルの3ヵ月間投与試験ではより高用量の静注用懸濁液を急速投与しても肺に塞栓は認められなかった（SN[redacted]308）。

ポサコナゾールの静注用溶液に特有の新たな毒性がないことを確認するため、本製剤を用いた毒性試験を実施した。ポサコナゾールの静注用溶液の安全性は、ポサコナゾールの経口投与による広範な毒性試験及びポサコナゾール静注用懸濁液の毒性試験成績によっても裏付けられる。このため、ポサコナゾール静注用溶液の一部の毒性試験を省略し、若い成熟サルを用いた1ヵ月間静脈内投与試験（SN[redacted]110）及び若い成熟イヌを用いた3ヵ月間静脈内投与試験（TT #[redacted]-1062）を実施した。TK 試験成績から、静注用溶液の投与後の血漿中ポサコナゾール濃度は、原薬を用いた経口投与試験の曝露量と同様であることが示された。これらのデータを用い、既存の広範なポサコナゾール非臨床試験データとブリッジングした。サルの1ヵ月間静脈内投与試験の結果から、ポサコナゾール静注用溶液の投与による曝露量は、それまでに実施したポサコナゾール静注用懸濁液の投与後の曝露量と同様であり、また、ポサコナゾール又はプラセボ処方に関連した新たな全身毒性の発現は認められなかった。離乳前の幼若イヌ（ヒトの生後3ヵ月齢から2歳に相当）を用いた静注用溶液の6週間静脈内投与試験（TT #[redacted]-9018）において側脳室の拡張がみられた。この成績から静注用溶液の2歳以下の小児への投与を推奨することはできない。脳への影響を検討するために実施した幼若イヌ（投与開始時：約10週齢、ヒトの2歳に相当）の3ヵ月間静脈内投与試験（TT #[redacted]-1001）では、ポサコナゾールに関連した中枢神経系の拡張は認められなかった。

2.6.6.9.2.13　　静脈内投与による長期反復投与毒性

ポサコナゾールの静脈内投与による長期反復投与毒性試験は実施していない。ラット（SN[redacted]421: 曝露量は73～265 µg·hr/mL）及びサル（SN[redacted]308: 曝露量は123～268 µg·hr/mL）の反復静脈内投与毒性試験（最長3ヵ月間）の結果、ポサコナゾールの毒性プロファイルは経口投与試験で報告されたものとおおむね同様であった。ポサコナゾールの静脈内投与に特異的な所見として、細網内皮系細胞への影響及び投与部位の変化が認められた。これらの変化は1及び3ヵ月間静脈内投与試験で類似しており、発現頻度及び程度に増強は認められなかったため、長期投与により悪化するものとは考えられなかった。

ラットの6ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]076）で、45 mg/kg/日群の雌25例中3例が死亡した（又は安楽死させた）。同用量での曝露量は132 µg·hr/mL であった。イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験

C Confidential

（SN[redacted]077）で、10 mg/kg/日群の雌4例中1例並びに30 mg/kg/日群の雄4例中1例及び雌4例中1例が死亡した（又は安楽死させた）。同用量での曝露量は、それぞれ83.0、183及び149 μg·hr/mL であった。イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]302）で、30 mg/kg/日群の雄4例中1例が死亡した（又は安楽死させた）。同用量での曝露量は222 μg·hr/mL であった。このように、長期反復投与試験では最大耐量を超える用量まで投与し、長期反復投与における毒性プロファイルを明らかにした。

これらの試験成績から、最大耐量を長期反復投与したときの毒性は明らかになっており、静脈内投与の長期反復投与試験は必要ないと考えられた。

2.6.6.9.3　遺伝毒性

ポサコナゾールの原薬を用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる突然変異試験及びマウス小核試験で評価した結果、遺伝毒性は認められなかった。また、ポサコナゾール静注用懸濁液を用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウス小核試験で評価した結果、同様に遺伝毒性は認められなかった。したがって、ポサコナゾールは遺伝毒性を示さないと考えられた。

2.6.6.9.4　がん原性

マウスを用いた2年間がん原性試験を2回（SN[redacted]089及び SN[redacted]028）、ラットを用いた2年間がん原性試験（SN[redacted]088）を1回実施した。

マウスの初回の試験（SN[redacted]089）では、高用量群［1～5週に60 mg/kg/日、6～23週に90 mg/kg/日を混餌経口投与、24～56週に飼料のみを給餌（0 mg/kg/日）］で高い死亡率となり、リンパ節に組織球の過形成が認められた。この試験の高い死亡率については、感染が関与した可能性が考えられたことから、別の試験施設で、別の繁殖施設から入手した同じ系統のマウスを用い、再試験（SN[redacted]028）を実施した。なお、初回のマウス2年間がん原性試験（SN[redacted]089）では、本薬の投与に関連した腫瘍はみられなかった。

2回目のマウス2年間がん原性試験（SN[redacted]028）では、高用量群（90 mg/kg/日を48週間投与し、その後60 mg/kg/日を雄には13週間、雌には29週間投与）に肝細胞腺腫がみられた。肝細胞腺腫については、[2.6.6.9.4.2 項]に記載した。認められた腫瘍の発現頻度は低く、同系統のマウスでは自然発生性にみられる腫瘍であり[資料4.3: TX22]、良性であった。30 mg/kg/日群に本薬の投与に関連した腫瘍はみられず、同用量でのポサコナゾールの曝露量は臨床曝露量の2.8倍に相当した。

ラットの2年間がん原性試験（SN[redacted]088）で、高用量群の雄（30 mg/kg/日）及び雌（20 mg/kg/日）で、副腎皮質腫瘍（皮質細胞腺腫又は癌）及び副腎髄質腫瘍（良性及び悪性褐色細胞腫）の増加が認められた。

ラットでみられた副腎皮質腫瘍は、ポサコナゾールの投与によるステロイド合成阻害に起因すると考えられており、これに伴い ACTH の分泌が増加し、結果的に慢性的に副腎皮質細胞が増殖

C Confidential

する[2.6.6.9.2.8 項]。副腎皮質の変性及び再生性増殖も関与している可能性がある。副腎髄質腫瘍はカルシウムホメオスタシスの変動及びこれに伴う副腎髄質細胞の増生に起因していると考えられる[2.6.6.9.2.9 項]。これらのメカニズムはヒトでは機能していないと考えられる。

ポサコナゾールの静脈内投与によるがん原性試験は実施しなかった。ポサコナゾールの経口投与によるがん原性試験（SN[redacted]089、SN[redacted]028及び SN[redacted]088）では、最大耐量を超える用量まで検討されたが、ヒトでの発がん性リスクを示唆する所見は認められなかったことから、ポサコナゾールのがん原性については評価済であり、静脈内投与によるがん原性試験は必要ないと考えた。

2.6.6.9.4.1　　リンパ節における組織球過形成

マウスの2回のがん原性試験（SN [redacted]089及び SN [redacted]028）において、投与13週から高用量群（60/90 mg/kg/日）でリンパ節の肥大（腫瘤）がみられ始めた。その後、これらの腫瘤の発現頻度は増加し、対照群、低用量（10 mg/kg/日）群及び中用量（30 mg/kg/日）群でも発現した。発現頻度はおおむね用量依存的であった。剖検では、内臓及び末梢のリンパ節の肥大が認められた。

病理組織学的変化として、リンパ節の過形成並びにリンパ節、脾臓及び骨髄（散発的）で、間質の固着組織球の肥大が認められた。肝臓では、クッパー細胞の肥大及び過形成が認められた。組織球は楕円又は多角形ないしは細長い形であり、好酸性細胞質を中等度に含み、主に索状及び層状に融合して配列している。核はやや多形性で、明瞭な核小体を欠いた。有糸分裂像は低頻度であった。電子顕微鏡検査では、一次及び二次リソソーム並びに核に真性染色質を含む大型の指状嵌入細胞がみられた。増殖性の細胞において、感染性因子又はリン脂質症の所見は認められなかった。免疫組織化学的検査で細胞質にリゾチームに対する中等度から強度の染色性が認められたことから、組織球を起源とする細胞であることが確認された。リンパ濾胞系に反応性は認められなかった。リンパ節でみられた本所見は、ラットに最長2年間（SN[redacted]074、SN[redacted]086、SN[redacted]076及び SN[redacted]088）、イヌに最長12ヵ月間（SN[redacted]075、SN[redacted]302及び SN[redacted]077）又はサルに1ヵ月間（SN[redacted]281）投与した試験では認められていない。

マウスのリンパ節の所見は、組織学的には Potter 病変と呼ばれる自然発生性変化に非常に類似している[資料4.3: TX36]。本変化はマウスでまれに自然発生性に生じる所見で、ウイルス感染が原因と考えられている。しかしながら、原因ウイルスについては特定されてない。

リンパ節の変化の発現パターンから、同変化は自然に回復する自然発生性の非腫瘍性変化であることが示唆された。発現頻度は用量依存的であったが、対照群の数例でも同変化が認められた。雄の発現頻度が雌より高かった。試験104週まで試験に組み込んだ対照、低用量及び中用量群でリンパ節肥大が回復しなかった動物もいたが、一部の動物では回復した。固着マクロファージを多く有する複数の器官で影響が認められた。しかし、転移性の所見は認められなかった。

対照群の動物でもリンパ節の変化がみられたことから、自然発生性の所見と考えられるが、中用量及び高用量群では発現頻度が用量依存的に増加した。低用量群のリンパ節肥大の発現頻度は対照群と同様であった（SN[redacted]089及び SN[redacted]028）。マウスでみられた固着組織球の自然発生性変化の発現頻度増加にポサコナゾールがどのような機序により関わるのかは不明であるが、証拠の

C Confidential

重み付けから、このポサコナゾールの影響はマウスに特異的かつ非腫瘍性の変化であり、ヒトのリスク評価上の懸念となるものではないと考えられた。

2.6.6.9.4.2　　マウスにおける肝細胞腺腫

2回目のマウスがん原性試験（SN[redacted]028）では、高用量群（1～48週に90 mg/kg/日、49週以降試験終了まで60 mg/kg/日を投与）の雌の49例中5例に肝細胞腺腫がみられ、本薬の投与に関連する発現頻度の増加と考えられた。この腫瘍は一般的によくみられ、その発現頻度（P=0.0236）は、一般的によくみられる腫瘍の発現頻度と比べると統計学的な有意差は認められなかった（P<0.005）。この頻度増加は2回目の試験でのみに認められたが、これは2回目の試験では高用量をより長期に投与したためと考えられた。

高用量群のマウスでみられた肝臓の病理組織学的変化は、びまん性の肝細胞肥大、細胞の大小不同、核内封入体、再生性肝細胞過形成及び肝細胞腺腫であった。腺腫の低頻度の発現に伴って、変性性、炎症性及び増殖性の変化が発現したことは、この試験で用いた高用量が肝毒性を発現する用量であったことを示している。肝細胞腺腫の発現は、慢性的な肝毒性による持続的な増殖性刺激の結果と考えられる。肝細胞腺腫を含む肝腫瘍の増加は、フルコナゾールやボリコナゾールを含む他のアゾール系抗真菌薬でも報告されている[資料4.3: TX19] [資料4.3: TX20] [資料4.3: TX21]。ポサコナゾールの投与でみられた腫瘍は、死亡がみられる最大耐量を超える用量で認められた。肝臓はポサコナゾールを含むアゾール系抗真菌薬の毒性の標的臓器である。ポサコナゾールに変異原性はなく、2回目のがん原性試験の高用量群の雌における肝細胞腺腫の発現増加は、より長期間の曝露と、毒性の標的臓器における不耐用量での毒性影響の結果と考えられた。

認められた腫瘍の発現頻度は低く、同系統のマウスでは自然発生性にみられる腫瘍であり[資料4.3: TX22]、良性であった。30 mg/kg/日群に本薬の投与に関連した腫瘍はみられず、同用量での曝露量は臨床曝露量の2.8倍に相当した。

2.6.6.9.5　　生殖発生毒性

雄に最大180 mg/kg/日又は雌に最大45 mg/kg/日の用量を投与したラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（SN[redacted]185及びSN[redacted]085）において、受胎能及び着床までの初期胚発生への影響はみられなかった。同用量における雄及び雌ラットの曝露量は、臨床曝露量のそれぞれ1.1及び1.5倍に相当した。

3、9又は27 mg/kg/日の用量を投与したラットの胚・胎児発生に関する試験（SN[redacted]071）において、27 mg/kg/日で骨格変異（波状肋骨、局所的肋骨肥厚、過剰肋骨及び頸椎体又は基節骨の未骨化）及び奇形（肋骨欠損及び頭蓋奇形）が認められた。無毒性量は9 mg/kg/日であった。同用量における雌ラットの推定曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験（SN[redacted]072）では、40及び80 mg/kg/日の高い用量で母動物の体重増加量及び胎児数の減少あるいは吸収胚及び骨格変異［主に胸骨分節の不完全骨化及び過

C Confidential

剰肋骨（両側）］の増加が認められた。無毒性量は20 mg/kg/日であった。ウサギにおいて奇形は認められなかった。同用量における雌ウサギの曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

6、18又は36 mg/kg/日の用量を投与したラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（SN[redacted]266）では、18 mg/kg/日以上の用量で、難産、妊娠期間の延長、出生児数の減少及び出生児生存率の低下といった生殖能に対する毒性が認められた。無毒性量は6 mg/kg/日であった。F_1出生児において、身体的及び機能的発達の各種指標並びに行動学的反応にポサコナゾールの投与による変化は認められなかった。同用量における雌ラットの推定曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

吸収胚（着床後死亡）、妊娠期間の延長（分娩遅延）及び難産は、ポサコナゾールによる雌性ステロイドホルモン合成系に関与する P450酵素の阻害に起因したエストロゲンあるいはプロゲステロン濃度の低下に関連すると考えられた。これらの変化とともにみられた骨格変異及び奇形は、ボリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール及びケトコナゾールなどを含む数種類のアゾール系抗真菌薬でも発現しており、アゾール系抗真菌薬のクラスエフェクトであった[資料4.3: TX37] [資料4.3: TX20] [資料4.3: TX21] [資料4.3: TX38]。これらの変化は、アゾール系抗真菌薬によるエストロゲンあるいはプロゲステロンの減少などの雌性ステロイドホルモンの変化に起因すると考えられる。

ポサコナゾールの静脈内投与による生殖発生毒性試験は実施していない。母動物にポサコナゾールを経口投与した生殖発生毒性試験の結果、ポサコナゾールの投与に関連した胚・胎児及び出生児への影響が認められた。したがって、ポサコナゾールの生殖発生毒性は評価されており、静脈内投与による生殖発生毒性試験は必要ないと考えた。生殖発生毒性に関する情報については、添付文書等で注意喚起を行う。

2.6.6.9.6　　幼若動物毒性

海外においては、成人と同じ適応症で小児適用のための検討が進められているため、この開発プログラムを支持する目的で、ポサコナゾールの原薬及び静注用溶液を用いて、幼若動物を用いた毒性試験を実施した。

ポサコナゾールの幼若動物を用いた経口投与毒性試験として、幼若ラットにおける包括的な一般毒性試験（SN[redacted]193）（生後7日～91日の投与、6週間の休薬期間）及び目的を絞った幼若イヌの試験（SN[redacted]194）（生後4日～9ヵ月の投与、3ヵ月間の休薬期間）を実施した。

幼若ラットの本試験（SN[redacted]193）では、ポサコナゾールの1、5又は20 mg/kg/日を1日1回経口投与した。本試験成績は、ポサコナゾールあるいはアゾール系抗真菌薬の試験で得られている結果と一致した。1 mg/kg/日群の雌1例及び5 mg/kg/日群の雌1例で乳腺腺癌並びに5 mg/kg/日群の雌1例で唾液腺癌が認められた。高用量（20 mg/kg/日）群で腫瘍は認められず、用量依存性はみられなかった。また、投与期間終了時又は休薬期間終了時の他の動物で、いずれの器官にも増殖性及び過形成性の変化又は過剰分泌はみられず、腫瘍発現の傾向を示唆する病理組織学的な変化も認められなかった。先に実施した成熟ラットを用いたがん原性試験では全投薬群の高齢の雌に乳腺

C Confidential

の線維腺腫、腺癌及び嚢胞の発現頻度の用量依存的な減少（雌性ステロイドホルモンの産生低下によると考えられる）が認められたが、この発現頻度の減少は幼若ラットではみられなかった。この初回幼若ラット試験でみられた腫瘍について、更に検討するために幼若ラットを用いた追加の12週間投与試験（SN[redacted]005）（生後7～91日投与）を、初回試験と同用量で、統計学的に検出力を高く（初回の各群雌雄各15匹から各群雌雄各48匹に動物数を増加）して実施した。追加試験では検査したいずれの組織にも腫瘍あるいは過形成は認められなかった。初回試験でみられた腫瘍は、検出力を高めた追加試験では再現されなかったことから、ポサコナゾールの投与との関連はないと考えられた。両試験では複数の病理組織学的変化がみられたが、ポサコナゾールの既存の試験成績と同様の変化であり、幼若ラットを用いた毒性試験の無毒性量は1 mg/kg/日と考えられた。同用量における曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

幼若イヌを用いた試験（投与期間：生後4日～9ヵ月）（SN [redacted]194）では、ポサコナゾールを5、15又は60 mg/kg/日の用量で生後4日から9ヵ月間経口投与し、3ヵ月間の休薬期間を設けた。本試験は、ポサコナゾールを経口投与した成熟イヌ（投与開始時：4～6ヵ月齢又は11～15ヵ月齢の2試験）でみられた神経系のリン脂質症について検討するため、神経系を評価することを目的とした。本試験の結果は既存試験成績と同様で、ポサコナゾールに関連する新たな毒性所見は認められなかった。成熟イヌでみられた神経系のリン脂質症と同様に、幼若イヌの中脳（60 mg/kg/日群の雌1例）及び Auerbach 神経叢（全投薬群の雄、15 mg/kg/日以上の投薬群の雌）に神経系のリン脂質症がみられたが、いずれの投薬群においても運動、感覚及び自律神経系への影響は認められなかった。本試験では、体重の減少とともに複数の病理組織学的変化がみられたが、ポサコナゾールの既存の試験成績と同様の変化であり、無毒性量は15 mg/kg/日と特定された。同用量における曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

ポサコナゾール静注用溶液を用いて、離乳前の幼若イヌを用いた試験（TT#[redacted]-9018）を実施した。ポサコナゾールの10 mg/kg/日を幼若イヌ（雌雄各8匹）の生後14日から生後56日まで約6週間、1日1回静脈内投与し、投与終了後に5ヵ月間の休薬期間を設けた。6週間投与直後に雌雄各4匹を評価し、残りの雌雄各4匹は休薬期間（回復）後に評価した。幼若イヌへの投与時期は、ヒトのおおむね3ヵ月齢から2歳の発達時期に相当している。この幼若イヌでのポサコナゾールの曝露量は、臨床曝露量の3.2倍に相当した。この幼若イヌの試験で、ポサコナゾールあるいはアゾール系抗真菌薬で知られている所見のほかに、側脳室の拡大（拡張）がみられた。側脳室の変化は、投与後の検査で雄4例中3例及び雌4例中2例にみられ、媒体及びプラセボ対照群ではみられなかったことから、静注用溶液の投与に関連する可能性は高いと考えられた。5ヵ月間の休薬後の検査では、側脳室の組織形態学的な拡張がプラセボ処方群、媒体対照群及び静注用溶液投与群とで同様の発現頻度で認められ、このことは同所見の回復性を示している。脳室拡張が認められた幼若イヌに神経学的及び行動学的異常はみられず、脳の実質周囲及び側脳室の上衣細胞に病理組織学的変化も認められなかった。

以上、幼若イヌの限られた例数（各群雌雄各8例）での試験結果ではあるが、投与後（生後56日）の検査で静注用溶液を投与した8例中5例で側脳室の拡張がみられ、同変化はプラセボ処方又は希釈媒体を投与した幼若イヌでは認められなかった。5ヵ月間の休薬後の検査では、対照群と

C Confidential

本薬投与群とで脳室拡張の発現頻度に差は認められなかった。脳室拡張が認められた幼若イヌでは、投与期間中に一般状態の変化及び行動異常はみられず、毒性学的に意義のある眼科学的変化もなく、発現が想定された神経系のリン脂質症を除いて、脳に変化は認められなかった。

追加試験として実施した、幼若イヌの試験（投与開始時10週齢）（TT #[redacted]-1001）では、静注用溶液を用いてポサコナゾールの10 mg/kg/日を離乳後のイヌ（各群雌雄各9匹）に生後10週から生後22週まで約13週間1日1回静脈内投与した。幼若イヌへの投与時期は、ヒトのおおむね2～17歳の発達時期に相当する。静注用溶液の投与4、8及び12週に脳室の発達を MRI で検査した。投与期間中の MRI 検査で側脳室、第3及び第4脳室に対照群との差異は認められず、同様の結果は投与期間終了後の剖検及び病理組織学的検査でも確認された。

加えて、側脳室の拡張は、静注用溶液を用いた成熟サルの1ヵ月間投与試験（SN [redacted]110）及び成熟イヌの3ヵ月間投与試験（TT #[redacted]-1062）ではみられず、幼若イヌの静脈内投与試験における曝露量を超える曝露で最長1年間経口投与した成熟イヌの試験（SN [redacted]302）でも認められなかった。現時点では、これらの成績から静注用溶液の2歳以下の小児への投与を推奨することはできない。

以上､静注用溶液を用いた幼若期を過ぎたイヌの3ヵ月間投与試験及びサルの1ヵ月間投与試験、静注用溶液を用いた離乳後のイヌ（生後10～22週投与、ヒトの2～17歳の発達時期に相当）の試験並びに静注用懸濁液を用いた幼若期を過ぎたラット及びサルの3ヵ月間投与試験（SN [redacted]421及び SN [redacted]308）の成績からは、成人（18歳以上）及び2歳超の小児に脳室拡張を誘発するリスクは示されなかった。

2.6.6.9.7　　局所刺激性

臨床で用いるポサコナゾール静注用溶液を用い､ウサギに単回投与した局所刺激性試験を2試験（各種投与による試験及び静脈内点滴投与試験）実施した。これらの試験では、静注用溶液は媒体対照と同様の反応を示し、忍容性は良好であった。

各種投与による試験（SN [redacted]007）では、ウサギに静注用溶液（2.4 mg/mL、5%ブドウ糖溶液で希釈、臨床投与濃度は1～2 mg/mL）を臨床適用経路である静脈内（0.5 mL）並びに誤って適用される可能性がある筋肉内（0.5 mL）、動脈内（0.5 mL）又は静脈周囲（0.2 mL）に急速投与した。静脈内点滴投与試験（SN[redacted]474）では、ウサギに1 mL を0.25、0.5、1又は2時間かけて静脈内に点滴投与した。

これらの試験結果より、静注用溶液の忍容性は良好で、対照群と同様な反応を示した。静注用溶液を投与した結果、死亡、一般状態の変化及び投与部位の刺激性変化は認められなかった。また、剖検及び病理組織学的検査においても、静脈内投与部位及び誤って適用される可能性がある部位のいずれにもポサコナゾールの投与に関連する刺激性変化は認められなかった。

ポサコナゾール静注用溶液を用いた臨床試験の結果、ポサコナゾール静注用溶液300 mg の注入時間90分間の中心静脈からの反復投与は忍容性があると考えられた。中心静脈投与が利用できない場合には、注入時間30分間の末梢静脈からの単回投与は忍容可能と考えるが、同一部位での末

C Confidential

梢静脈内からの反復投与は、血栓性静脈炎のリスクが高まることがあることを添付文書で注意喚起することが必要と考えた[2.5.5.4.1 項]。

2.6.6.9.8　　免疫毒性

リンパ節の変化がマウスでのみ認められたため、マウスを用いて免疫毒性試験（SN [redacted]336、SN [redacted]337及び SN [redacted]338）を実施した。マウスにポサコナゾールの10、30及び90 mg/kg/日を1又は3ヵ月間投与し、1ヵ月間の休薬期間を設けた。投与期間は最長3ヵ月間であり、がん原性試験でみられたリンパ節の肥大の発現期間に対応させた。2つの機能検査（抗体産生細胞数及び NK 細胞活性）及びイムノフェノタイピングの試験を実施した。抗体産生細胞数の検査では、T 細胞依存性抗原（ヒツジ赤血球）を用い、マクロファージ（抗原提示）、T 細胞（T 細胞依存性抗原）及び B 細胞（抗体産生）の機能を検査した。NK 細胞活性の検査では、脾臓から単離した NK 細胞の機能を検査した。

ポサコナゾールを1又は3ヵ月間投与後、30及び90 mg/kg/日群で抗体産生細胞の軽度な減少及び NK 細胞活性の軽度な増加が認められたが、10 mg/kg/日群では変化は認められなかった。マウスに10 mg/kg/日を投与したときの曝露量は、臨床曝露量の1.1倍に相当した。1ヵ月間の休薬期間終了時に、免疫機能の変化は認められず、免疫機能に対しポサコナゾールは永続的な影響を及ぼさないことが示された。

末梢血及び脾臓についてイムノフェノタイピングを実施した。マウスにポサコナゾールを1又は3ヵ月間投与し、末梢血及び脾臓の NK 細胞、単球及びリンパ球サブセットを検査した結果、ごく軽度な影響が認められた。概して、3ヵ月間投与された30及び90 mg/kg/日群の雄で、対照群と比較して、末梢血のリンパ球絶対数にごく軽度の増加が認められた。1ヵ月間投与された30及び90 mg/kg/日群の雌雄で、脾臓のリンパ球数のごく軽度の減少が認められた。3ヵ月間投与された90 mg/kg/日群の雌雄で、脾臓の単球数のごく軽度の増加が認められた。1ヵ月間の休薬終了後、末梢血の細胞に変化は認められず、90 mg/kg/日群の雌で脾臓リンパ球サブセットの1つにごく軽度の増加が認められたのみであった。

免疫系におけるごく軽度の影響は、アゾール系抗真菌薬のクラスエフェクトであると考えられた。マウスにイトラコナゾールの80 mg/kg/日を21日間経口投与した試験で、ヒツジ赤血球に対する抗体産生細胞の軽度減少が報告されている[資料4.3: TX39]。イトラコナゾールの免疫機能に関する無影響量は40 mg/kg/日であり、最高臨床用量の約5倍高い用量と推定された[資料4.3: TX37][資料4.3: TX39]。

ポサコナゾールの免疫毒性試験でみられた免疫系パラメータにおける変化はごく軽度かつ回復性であり、マウスの固着組織球に対する影響は免疫機能に関与していないことが示された。

2.6.6.9.9　　光毒性

ポサコナゾールの紫外線・可視光領域の吸収波長を測定した結果、紫外線 A 又は可視光領域の吸収は認められなかった[2.3.S.1.3.3 項]。紫外線 B 領域で軽微の吸収が認められたが、紫外線 B

C Confidential

領域の吸収は全身適用薬においては問題にならないと考えられた。また、海外での承認（2005年10月）以降、2016年10月までの約11年間（約30万人に投与）で、光線過敏性反応の副作用が3例に報告されており、重篤症例は1例のみであった。

これらのことから、全身適用薬であるポサコナゾールの光毒性の懸念については、臨床上のリスクはほとんどないと考えられた。

2.6.6.9.10　不純物の安全性確認

ポサコナゾールの原薬で規格設定した不純物（対掌体を除く）のうち [redacted]、不純物A*、不純物B*、不純物C* 及び 不純物D* については、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号）に示された安全性確認が必要となる閾値を超える規格値を設定した。

不純物A*（規格値：≤[redacted]%）について、[redacted]%の 不純物A* を含む原薬を用いて実施したラット及びイヌの 1 ヵ月間反復投与毒性試験（SN[redacted]074 及び SN[redacted]075）の結果と、同原薬を用いて実施した遺伝毒性試験［復帰突然変異試験（SN[redacted]026）、染色体異常試験（SN[redacted]049）、突然変異試験（SN[redacted]082）及びマウス小核試験（SN[redacted]083）］の結果がいずれも陰性であったことから、その安全性が確認されている[2.6.7.4 項]。

不純物B*（規格値：≤[redacted]%）についても、前述の試験（SN[redacted]074、SN[redacted]075、SN[redacted]026、SN[redacted]049、SN[redacted]082 及び SN[redacted]083）を[redacted]%の 不純物B* を含む原薬を用いて実施したことから、同様にその安全性が確認されている[2.6.7.4 項]。

不純物C* 及び 不純物D* は、[redacted] 不純物C* については、前述の試験（SN[redacted]074、SN[redacted]075、SN[redacted]026、SN[redacted]049、SN[redacted]082 及び SN[redacted]083）を[redacted]%の 不純物C* を含む原薬を用いて実施したことから、その安全性が確認されている[2.6.7.4 項]。 不純物D* の安全性は非臨床試験の結果からは確認されていないが、 不純物D* の[redacted]、かつ[redacted]。

市販予定の新錠剤に含まれるポサコナゾール原薬由来の個々の不純物は、いずれも「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（平成15年6月24日 医薬審発第0624001号）に示された安全性確認の必要な閾値以下である。また、市販予定の静注用溶液に含まれる個々の不純物はいずれも安全性確認の必要な閾値以下である。

2.6.6.9.11　ヒトと動物での曝露比

[表 2.6.6-4]に、ポサコナゾールのマウス、ラット、妊娠ウサギ、イヌ、サルにおける各種毒性試験での曝露量と臨床曝露量との比較を示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

表 2.6.6-4　　マウス、ラット、妊娠ウサギ、イヌ又はサルと日本人患者とのポサコナゾールの定常状態における曝露量比較

動物種（性）	投与量	投与方法（投与形態）	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg•hr/mL)	動物／ヒトの曝露比
経口投与試験				
マウス（雌雄）	10 mg/kg/日（免疫毒性の無毒性量）	経口投与（混餌）	89.0[a]	1.1
マウス（雌雄）	30 mg/kg/日（腫瘍がみられなかった用量）	経口投与（混餌）	235[b]	2.8
ラット（雄）	10 mg/kg/日（腫瘍がみられなかった用量）	経口投与（混餌）	59.8[c]	0.7
ラット（雌）	10 mg/kg/日（腫瘍がみられなかった用量）	経口投与（混餌）	143[c]	1.7
ラット（雄）	180 mg/kg/日（雄受胎能に影響がなかった用量）	強制経口投与（原薬）	92.1[d]	1.1
ラット（雌）	45 mg/kg/日（雌受胎能に影響がなかった用量）	強制経口投与（原薬）	126[e]	1.5
妊娠ラット	9 mg/kg/日（母動物及びF_1の無毒性量）	強制経口投与（原薬）	37.8[f]	0.5
妊娠ウサギ	80 mg/kg/日（母動物の無毒性量）	強制経口投与（原薬）	305[g]	3.7
妊娠ラット	6 mg/kg/日（母動物及びF_1の無毒性量）	強制経口投与（原薬）	32.3[f]	0.4
イヌ（雌雄）	30 mg/kg/日（神経系における機能的変化がみられなかった用量）	強制経口投与（原薬）	176[h]	2.1
サル（雄）	180 mg/kg/日（神経組織に病理学的変化がみられなかった用量）	強制経口投与（原薬）	170[i]	2.0
サル（雌）			127[i]	1.5
静脈内投与試験				
イヌ（雌雄）	9 mg/kg/日（脳側室拡大がみられなかった用量）	静脈内投与（静注用溶液）	153[j]	1.8
サル（雌雄）	4 mg/kg/日（無毒性量）	静脈内投与（静注用溶液）	23.4[k]	0.3
ヒト（男女）	初日は300 mgを2回、2日目以降は300 mg を1日1回投与	静脈内投与	83.0[l]	--

a: SN[redacted]338、SN[redacted]028及び SN[redacted]089における平均 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$
b: SN[redacted]028における $AUC_{0\text{-}24\ hr}$
c: SN[redacted]088における $AUC_{0\text{-}24\ hr}$
d: SN[redacted]074における $AUC_{0\text{-}24\ hr}$
e: SN[redacted]074及び SN[redacted]076における平均 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$
f: SN[redacted]076及び SN[redacted]074から算出した予想 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$
g: SN[redacted]072における $AUC_{0\text{-}24\ hr}$
h: SN[redacted]077、SN[redacted]302及び SN[redacted]029における平均 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$
i: SN[redacted]283における $AUC_{0\text{-}24\ hr}$
j: TT#[redacted]-1062における $AUC_{0\text{-}24\ hr}$
k: SN[redacted]110における $AUC_{0\text{-}24\ hr}$
l: 日本人深在性真菌症患者にポサコナゾールを承認申請用法用量（1回量300 mg での1日1回投与、ただし、初日のみ1日2回投与）で静脈内投与した際に、定常状態と考えられる投与8日目の母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションで予測された曝露量 [資料5.3.3.5.1: 050M69]。

Confidential

2.6.6.9.12　　結論

毒性試験成績より、ポサコナゾールは他のアゾール系抗真菌薬と類似した毒性プロファイルを有することが示唆された。他のアゾール系抗真菌薬で報告されていない所見については、臨床上の懸念されるリスクは低く、予定適応症の予防及び治療のために容認できるものであった。

全体として、ポサコナゾールの毒性プロファイルは、予定されている造血幹細胞移植の患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防、並びにフサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫を含む、真菌症の治療への適用を支持している。

2.6.6.10　参考文献

[資料4.3: TX1]　Oral toxicity study of itraconazole ([redacted]) to investigate coagulopathy in dogs. P-6295. Lafayette (NJ): Schering-Plough Research Institute.

[資料4.3: TX2]　Summary Basis of Approval for Vfend (voriconazole). NDA 21-266, 21-267.

[資料4.3: TX3]　Summary Basis of Approval for Sporanox (itraconazole). NDA 20-966.

[資料4.3: TX4]　Summary Basis of Approval for Diflucan (fluconazole). NDA 19-949.

[資料4.3: TX5]　Vickery BH, Burns J, Zaneveld LJ, et al. Orally administered ketoconazole rapidly appears in seminal plasma and suppresses sperm motility. Adv Contracept. 1985; 1: 341-53.

[資料4.3: TX6]　De Coster R, Beerens D, Dom J, et al. Endocrinological effects of single daily ketoconazole administration in male beagle dogs. Acta Endocrinol (Copenh). 1984; 107: 275-81.

[資料4.3: TX7]　Willard MD, Nachreiner R, McDonald R, et al. Ketoconazole-induced changes in selected canine hormone concentrations. Am J Vet Res. 1986; 47: 2504-9.

[資料4.3: TX8]　Cummings AM, Hedge JL, Laskey J. Ketoconazole impairs early pregnancy and the decidual cell response via alterations in ovarian function. Fundam Appl Toxicol. 1997; 40: 238-46.

[資料4.3: TX9]　Latrille F, Charuel C, Lodola A. A comparative study of the effects of ketoconazole and fluconazole on 17-β-estradiol production by rat ovaries in vitro. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1989; 64: 173-6.

[資料4.3: TX10]　Malozowski S, Mericq V, Cassorla F. Effects of ketoconazole on rat ovarian steroidogenic activities. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1986; 52: 403-6.

[資料4.3: TX11]　Watanabe H, Menzies JA. Depression of ovarian estradiol-17β following single oral dose of ketoconazole. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1985; 48: 141-4.

[資料4.3: TX12]　Baer A. Sugars and adrenomedullary proliferative lesions: the effects of lactose and various polyalcohols. J Am Coll Toxicol. 1988; 7: 71-81.

[資料4.3: TX13]　Lynch BS, Tischler AS, Capen C, et al. Low digestible carbohydrates (polyols and

C Confidential

lactose): significance of adrenal medullary proliferative lesions in the rat. Regul Toxicol Pharmacol. 1996; 23: 256-97.

[資料4.3: TX14] Tischler AS, Riseberg JC. Different responses to mitogenic agents by adult rat and human chromaffin cells in vitro. Endocr Pathol. 1993; 4: 15-19.

[資料4.3: TX15] Tischler AS, Powers JF, Pignatello M, et al. Vitamin D3-induced proliferative lesions in the rat adrenal medulla. Toxicol Sci. 1999; 51: 9-18.

[資料4.3: TX16] Roe FJC, Bär A. Enzootic and epizootic adrenal medullary proliferative disease of rats: influence of dietary factors which affect calcium absorption. Hum Toxicol. 1985; 4: 27-52.

[資料4.3: TX17] Ozaki K, Haseman JK, Hailey JR, et al. Association of adrenal pheochromocytoma and lung pathology in inhalation studies with particulate compounds in the male F344 rat - the National Toxicology Program experience. Toxicol Pathol. 2002; 30: 263-70.

[資料4.3: TX18] de Jesus Ferreira MC, Héliès-Touissant C, Imbert-Teboul M, et al. Co-expression of a Ca2+-inhibitable adenyl cyclase and of a Ca2+-sensing receptor in the cortical thick ascending limb cell of the rat kidney. Inhibition of hormone-dependent cAMP accumulation by extracellular Ca2+. J Biol Chem. 1998; 273: 15192-202.

[資料4.3: TX19] Paulus G, Longeart L, Monro AM. Human carcinogenic risk assessment based on hormonal effects in a carcinogenicity study in rats with the antifungal agent, fluconazole. Teratog Carcinog Mutagen. 1994; 14: 251-7.

[資料4.3: TX20] Diflucan® (fluconazole). Physicians' Desk Reference 58th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2004. p2590-4.

[資料4.3: TX21] Vfend® (voriconazole). Physicians' Desk Reference 58th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2004. p2654-62.

[資料4.3: TX22] Giknis MLA, Clifford CB. Spontaneous neoplastic lesions in the Crl:CD-1® (ICR)BR mouse. Charles River Laboratories. 2000.

[資料4.3: TX23] Bennett JE. Antimicrobial agents: Antifungal agents. Hardman JG et al. eds. Goodmand and Gilmans the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill. 1996; 1175-90.

[資料4.3: TX24] Lewis DJ. Nonneoplastic lesions in the cardiovascular system. In: Mohr U, Dungworth DL, Capen CC, eds. Pathobiology of the Aging Rat. Volume 1. Washington D.C.: ISLI Press. 1992; 301-9.

[資料4.3: TX25] Lang PL. Spontaneous neoplastic lesions and selected non-neoplastic lesions in the Crl:CD® BR rat. Charles River Laboratories. February 1992.

[資料4.3: TX26] Dhalla NS, Yates JC, Naimark B, et al. Cardiotoxicity of catecholamines and related agents. In: Acosta D Jr, ed. Cardiovascular Toxicology. 2nd ed. New York: Raven Press. 1992; 239-82.

[資料4.3: TX27] Wagner DD. Cell biology of von Willebrand factor. Annu Rev Cell Biol. 1990; 6:

C Confidential

217-46.

[資料4.3: TX28] Chopek MW, Girma JP, Fujikawa K, et al. Human von Willebrand factor: a mulitvalent protein composed of identical subunits. Biochemistry. 1986; 25: 3146-55.

[資料4.3: TX29] Halliwell WH. Cationic amphiphilic drug-induced phospholipidosis. Toxicol Pathol. 1997; 25: 53-60.

[資料4.3: TX30] Dyck PJ, Dyck PJB, Giannini C, et al. Peripheral nerves. In: Graham DI, Lantos PL, eds. Greenfield's Neuropathology. 7th ed. London: Arnold. 2002; 551-675.

[資料4.3: TX31] Tischler AS, Powers JF, Downing JC, et al. Vitamin D_3, lactose, and xylitol stimulate chromaffin cell proliferation in the rat adrenal medulla. Toxicol Appl Pharmacol. 1996; 140: 115-23.

[資料4.3: TX32] Sinkeldam EJ, Woutersen RA, Hollanders VMH, et al. Subchronic and chronic toxicity/carcinogenicity feeding studies with lactitol in rats. J Am Coll Toxicol. 1992; 11: 165-88.

[資料4.3: TX33] Capen CC. Toxic responses of the endocrine system. In: Klaassen CD, ed. Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons. 6th ed. New York: McGraw-Hill Book Co. 2001; 711-59.

[資料4.3: TX34] Rosol TJ, Yarrington JT, Latendresse J, et al. Adrenal gland: structure, function, and mechanisms of toxicity. Toxicol Pathol. 2001; 29: 41-8.

[資料4.3: TX35] Nyska A, Haseman JK, Hailey JR, et al. The association between severe nephropathy and pheochromocytoma in the male F344 rat - The National Toxicology Program experience. Toxicol Pathol. 1999; 27: 456-62.

[資料4.3: TX36] Sadahira Y, Mori M, Ozaki M, et al. Characteristics of histiocytic lesions in the reticuloendothelial system of NZB mice. Acta Pathol Jpn. 1987; 37: 1719-29.

[資料4.3: TX37] Sporanox® (itraconazole). Physicians' Desk Reference 58th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2004. p1768-72.

[資料4.3: TX38] Nizoral® (ketoconazole). Physicians' Desk Reference 58th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2004. p1757-59.

[資料4.3: TX39] Kim JH, Ahn YK. The effects of itraconazole on immune responses in ICR mice. J Toxicol Sci. 1994; 19: 7-15.

[資料4.3: TX40] Lilbert J, Burnett R. Main vascular changes seen in the saline controls of continuous infusion studies in the cynomolgus monkey over an eight-year period. Toxicol Pathol. 2003; 31: 273-80.

C Confidential

CTD 第 2 部
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.7 毒性試験概要表

MSD 株式会社

目次

頁

目次 1
略号及び用語の定義 3
2.6.7　毒性試験の概要表 4
2.6.7.1　毒性試験：一覧表 4
2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 21
2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 23
2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 28
2.6.7.5　単回投与毒性試験 39
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 42
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験 47
2.6.7.7.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬） 47
2.6.7.7.2　ラットの6ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬） 59
2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液） 69
2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬） 84
2.6.7.7.5　イヌの低用量1ヵ月間経口投与毒性試験（原薬） 104
2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験（原薬） 106
2.6.7.7.7　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬） 119
2.6.7.7.8　イヌの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用溶液） 130
2.6.7.7.9　サルの1ヵ月間経口投与毒性試験（原薬） 132
2.6.7.7.10　サルの1ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用溶液） 136
2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液） 139
2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験 179
2.6.7.8.1　*In vitro* 遺伝毒性試験：重要な試験以外の試験 179
2.6.7.8.2　細菌を用いる復帰突然変異試験（原薬） 180
2.6.7.8.3　細菌を用いる復帰突然変異試験（静注用懸濁液） 186
2.6.7.8.4　チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる HGPRT 試験（原薬） 192
2.6.7.8.5　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（原薬） 194
2.6.7.8.6　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（静注用懸濁液） 199
2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験 202
2.6.7.9.1　マウス小核試験（原薬） 202
2.6.7.9.2　マウス小核試験（静注用懸濁液） 204
2.6.7.10　がん原性試験 205
2.6.7.10.1　マウスの3週間混餌経口投与予備試験（原薬） 205
2.6.7.10.2　マウスの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬） 207

Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）.....214
2.6.7.10.4　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）.....227
2.6.7.10.5　ラットの4週間混餌経口投与がん原性予備試験（原薬）.....238
2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）.....240
2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）.....253
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験.....271
2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験.....274
2.6.7.12.1　雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（原薬）.....274
2.6.7.12.2　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（原薬）.....277
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験.....279
2.6.7.13.1　ラットの胚・胎児発生に関する試験（原薬）.....279
2.6.7.13.2　ウサギの胚・胎児発生に関する試験（原薬）.....282
2.6.7.14　生殖発生毒性試験：ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（原薬）.....284
2.6.7.15　生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験.....287
2.6.7.15.1　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）.....287
2.6.7.15.2　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）.....297
2.6.7.15.3　幼若イヌの9ヵ月間経口投与神経毒性及び回復性試験（原薬）.....299
2.6.7.15.4　幼若イヌの6週間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用溶液）.....305
2.6.7.15.5　離乳後幼若イヌの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用溶液）.....309
2.6.7.16　局所刺激性試験.....311
2.6.7.17　その他の毒性試験.....315
2.6.7.17.1　感作性試験.....315
2.6.7.17.2　免疫毒性試験.....316
2.6.7.17.2.1　マウスのT細胞依存性抗体産生に関する試験（原薬）.....316
2.6.7.17.2.2　マウスの白血球サブセットに関する試験（原薬）.....322
2.6.7.17.2.3　マウスのNK細胞活性に関する試験（原薬）.....328
2.6.7.17.2.4　ラットの単核食細胞系の食作用に関する試験（静注用懸濁液）.....335
2.6.7.17.3　毒性発現の機序に関する試験.....338
2.6.7.17.3.1　ラットのカルシウムホメオスタシスに関する試験（原薬）.....338
2.6.7.17.3.2　ラットの副腎皮質機能に関する試験（原薬）.....346
2.6.7.17.3.3　イヌのvon Willebrand因子に関する試験（原薬）.....350
2.6.7.17.3.4　イヌの血液凝固に関する試験（原薬）.....352
2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）.....361
2.6.7.17.3.6　サルの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）.....389

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours postdose	投与後0から24時間までの濃度-時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
NOAEL	No Observed Adverse-Effect Level	無毒性量

Confidential

2.6.7　毒性試験の概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test Articles)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg) (Approximate Lethal Dose)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Single-Dose Toxicity	Mouse/ Crl:CD-1 (ICR)	Oral (gavage) (drug substance)	Single Dose	0, 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 5000 (Males: 2500, Females: 2000)	Yes	SPRI	SN[redacted]021	[資料4.2.3.1.1: SN[redacted]021] 評価資料
		Intravenous (drug substance)	Single Dose	0 (saline), 0 (HPβCD), 15, 20, 22.5, 25, 30, 35, 40, 45, 50 (Males: 25, Females: 20)	Yes	SPRI	SN[redacted]022	[資料4.2.3.1.2: SN[redacted]022] 評価資料
		Intravenous (intravenous suspension)	Single Dose	0, 11.5, 23, 34.7, 90 (Males and Females: >90)	Yes	[redacted]	SN[redacted]110	[資料4.2.3.1.3: SN[redacted]110] 評価資料
	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (drug substance)	Single Dose	0, 4000, 4500, 5000, 5000[a] (Males: >5000, Females: 4000)	Yes	SPRI	SN[redacted]019	[資料4.2.3.1.4: SN[redacted]019] 評価資料
		Intravenous (drug substance)	Single Dose	0 (saline), 0 (HPβCD), 20, 25, 27.5, 30, 35, 40, 45 (Males and Females: 25)	Yes	SPRI	SN[redacted]020	[資料4.2.3.1.5: SN[redacted]020] 評価資料
		Intravenous (intravenous suspension)	Single Dose	0, 15, 30, 45, 90 (Males and Females: >90)	Yes	[redacted]	SN[redacted]109	[資料4.2.3.1.6: SN[redacted]109] 評価資料
	Dog/Beagle	Oral (gavage) (drug substance)	Single Dose	240, 480, 960, 2000 (Males and Females: >2000)	Yes	SPRI	SN[redacted]023	[資料4.2.3.1.7: SN[redacted]023] 評価資料
	Monkey/ Cynomolgus	Intravenous (intravenous suspension)	Single Dose	23, 40, 60, 100 (Males and Females: >100)	Yes	[redacted]	SN[redacted]111	[資料4.2.3.1.8: SN[redacted]111] 評価資料

SPRI: Schering-Plough Research Institute (now part of Merck Research Laboratories), [redacted]: [redacted] ([redacted])
HPβCD: 40% (w/v) hydroxypropyl-β-cyclodextrin
a: Due to the extent of expulsion or drooling of dosing suspension observed during the dosing procedure for the initial group of males given 5000 mg/kg (62.5 mL/kg), an additional group of five male rats was dosed with 5000 mg/kg (33.3 mL/kg) of posaconazole, a higher concentration and lower volume of the dosing suspension.

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test Articles)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) (No Observed Adverse-Effect Level)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Repeat-Dose Toxicity	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (drug substance)	28 to 30 days; 4-week postdose period	0, 15, 45, 90, 180 (Not determined)	Yes	SPRI	SN[redacted]074	[資料4.2.3.2.1: SN[redacted]074] 評価資料
		Oral (gavage) (drug substance)	182 to 187 days; 8-week postdose period	0, 5, 15, 45 (Not determined)	Yes	SPRI	SN[redacted]076	[資料4.2.3.2.2: SN[redacted]076] 評価資料
		Intravenous (intravenous suspension)	28 or 29 days ; 1-month postdose period	M: 0(Dextrose control), 0(Placebo control), 4, 8, 12 F: 0(Dextrose control), 0(Placebo control), 2, 4, 8 (Not determined)	Yes	SPRI	SN[redacted]034	[資料4.2.3.2.3: SN[redacted]034] 評価資料
		Intravenous (intravenous suspension)	95, 96 or 97 days	M: 0(Dextrose control), 0(Placebo control), 10, 20, 30 F: 0(Dextrose control), 0(Placebo control), 10, 15, 20 (Not determined)	Yes[a]	SPRI	SN[redacted]421	[資料4.2.3.2.4: SN[redacted]421] 評価資料

M: Male, F: Female, SPRI: Schering-Plough Research Institute (now part of Merck Research Laboratories)
a: With the exception of determinations of aldosterone and corticosterone performed by other facility.

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test Articles)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) (No Observed Adverse-Effect Level)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Repeat-Dose Toxicity (Continued)	Dog/Beagle	Oral (gavage) (drug substance)	5 days; 4-day postdose period	0, 120, 160 (Not determined)	Yes[a]	SPRI	SN [redacted]017	[資料4.2.3.2.5: SN[redacted]017] 参考資料
		Oral (gavage) (drug substance)	28 to 31 days; 8-week postdose period	0, 6, 15, 45, 90 (Not determined)	Yes	SPRI	SN [redacted]075	[資料4.2.3.2.6: SN[redacted]075] 評価資料
		Oral (gavage) (drug substance)	28 to 30 days	0, 0.3, 1, 3, 6 (Not determined in females for urinary calcium excretion; 1 mg/kg/day in males and females on phospholipidosis)	Yes	SPRI	SN [redacted]218	[資料4.2.3.2.7: SN[redacted]218] 評価資料
		Oral (gavage) (drug substance)	182 to 185 days	0, 3, 10, 30 (Not determined)	Yes	SPRI	SN [redacted]077	[資料4.2.3.2.8: SN[redacted]077] 評価資料
		Oral (gavage) (drug substance)	384 to 387 days, with the exception of one mid-dose female (376 days)	0, 3, 10, 30[b] (Not determined)	Yes	SPRI	SN [redacted]302	[資料4.2.3.2.9: SN[redacted]302] 評価資料
		Intravenous (intravenous solution)	91 days	0, 9	Yes[c]	MRL	TT #[redacted]-1062	[資料4.2.3.2.10: tt[redacted]1062] 評価資料

SPRI: Schering-Plough Research Institute (now part of Merck Research Laboratories), MRL: Merck Research Laboratories

a: With the exception of audits of the critical phases of the study by the Quality Assurance Unit.

b: During Week 1 of the study, all three posaconazole dose groups received 3 mg/kg/day. During Week 2, the low-dose group received 3 mg/kg/day and the mid- and high-dose groups received 10 mg/kg/day. Starting Week 3, all posaconazole dose groups received the designated total daily dose (3, 10 or 30 mg/kg/day). Dose volumes remained constant (5 mL/kg) and dose concentrations were varied as appropriate.

c: With the exception of magnetic resonance imaging and analysis of posaconazole concentrations in cerebral spinal fluid and brain.

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test Articles)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) (No Observed Adverse-Effect Level)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Repeat-Dose Toxicity (Continued)	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage) (drug substance)	28 or 29 days	0, 15, 45, 90, 180 (Not determined)	Yes	SPRI	SN [redacted]281	[資料4.2.3.2.11: SN[redacted]281] 評価資料
		Intravenous (intravenous solution)	29 days	0, 4, 8, 12 (4)	Yes	[redacted]	SN [redacted]110	[資料4.2.3.2.12: SN[redacted]110] 評価資料
		Intravenous (intravenous suspension)	30 days	0, 9, 9 (Itraconazole) (Not determined)	Yes[a]	[redacted]	SN [redacted]055	[資料4.2.3.2.13: SN[redacted]055] 参考資料
		Intravenous (intravenous suspension)	30 days	0 (Dextrose control), 0 (Placebo control), 4, 8, 12 (Not determined)	Yes	[redacted]	SN [redacted]033	[資料4.2.3.2.14: SN[redacted]033] 参考資料
		Intravenous (intravenous suspension)	55, 92 or 93 days	0 (Dextrose control), 0 (Placebo control), 8, 15, 30 (Not determined)	Yes[b]	SPRI	SN [redacted]308	[資料4.2.3.2.15: SN[redacted]308] 評価資料

SPRI: Schering-Plough Research Institute (now part of Merck Research Laboratories), [redacted]: [redacted], [redacted]: [redacted] ([redacted])

a: With the exception of the following: stability and homogeneity determinations for the posaconazole suspension intravenous formulations; stability and confirmation of concentration of the reference article solution (Injectable Itraconazole) were not performed; the certificates of analysis for posaconazole suspension intravenous formulation and for the placebo did not include recertification dates

b: With the exception of determinations of serum aldosterone, plasma adrenocorticotrophic hormone, and urine cortisol and aldosterone performed by [redacted]

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test article)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) (No Observed Adverse-Effect Level)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Genotoxicity *In Vitro*	*Salmonella typhimurium* (TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102) and *Escherichia coli* (WP2*uvrA*)	*In vitro* (drug substance)	48 hours exposure at 37°C	39 to 5000 µg/plate with and without S9 activation	No	SPRI	SN[redacted]349	[資料4.2.3.3.1.1: SN[redacted]349] 参考資料
		In vitro (drug substance)	48 hours exposure at 37°C	10 to 160 µg/plate (all strains) with and without S9 activation and 313 to 5000 µg/plate (TA97a, TA98 only) without S9 activation	Yes	SPRI	SN[redacted]026	[資料4.2.3.3.1.2: SN[redacted]026] 評価資料
		In vitro (intravenous suspension)	48 hours exposure at 37±2°C	39.1 to 5000 µg/plate with and without S9 activation	Yes	SPRI	SN[redacted]114	[資料4.2.3.3.1.3: SN[redacted]114] 評価資料
		In vitro (intravenous suspension)	40-56 hours exposure at 37±2°C	Placebo and 78.1 to 5000 µg/plate with and without S9 activation	Yes	SPRI	SN[redacted]321	[資料4.2.3.3.1.4: SN[redacted]321] 評価資料

SPRI: Schering-Plough Research Institute (now part of Merck Research Laboratories)

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test Articles)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) (No Observed Adverse-Effect Level)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Genotoxicity *In Vitro* (Continued)	Chinese Hamster Ovary (CHO) cells	*In vitro* (drug substance)	4 hours at 37°C	2.5 to 40 µg/mL without S9 activation 12.5 to 400 µg/mL with S9 activation	Yes	SPRI	SN[redacted]082	[資料4.2.3.3.1.5: SN[redacted]082] 評価資料
	Human/ peripheral blood lymphocytes	*In vitro* (drug substance)	Nonactivation: ≈24- and ≈48-hour treatments with ≈27- and ≈51-hour harvests, respectively (Donor 1 and 2); Activation: 3-hour treatment with ≈24- and ≈48-hour harvests (Donor 1 and 2); a control of 3-hour treatment without metabolic activation with ≈24-hour harvest was also included in the assays with metabolic activation.	25 to 150 µg/mL without and with S9 activation	Yes	[redacted]	SN[redacted]049	[資料4.2.3.3.1.6: SN[redacted]049] 評価資料

SPRI: Schering-Plough Research Institute (now part of Merck Research Laboratories), [redacted]: [redacted]([redacted])

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test article)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) (No Observed Adverse-Effect Level)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Genotoxicity *In Vitro* (Continued)	Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro* (intravenous suspension)	Trial 1: Non-Activation and Activation: about 4-hour exposure and 22-hour harvest Trial 2: Non-activation: about 19-hour exposure and 22-hour harvest Activation: about 4-hour exposure and 22-hour harvest	Trial 1: Without and with S9 activation 37.5 to 300 µg/mL and 9.38 to 75.0 µg/mL, respectively. Trial 2: Without and with S9 activation 12.5 to 300 µg/mL and 12.5 to 75.0 µg/mL, respectively.	Yes	[redacted]	SN[redacted]115	[資料4.2.3.3.1.7: SN[redacted]115] 評価資料
		In vitro (intravenous suspension)	Trial 1: Non-Activation and Activation: about 4-hour treatment and 22-hour harvest Trial 2: Non-activation: about 19-hour treatment and 22-hour harvest Activation: about 4-hour treatment and 22-hour harvest	Trial 1: Without and with S9 activation 7.83 to 500 µg/mL and 7.83 to 125 µg/mL, respectively. Trial 2: Without and with S9 activation 7.80 to 500 µg/mL	Yes	[redacted]	SN[redacted]322	[資料4.2.3.3.1.8: SN[redacted]322] 評価資料

[redacted]:

a: Unless otherwise specified.

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test article)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) (No Observed Adverse-Effect Level)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Genotoxicity ***In Vivo***	Mouse/ Crl:CD-1(ICR)	Intraperitoneal Injection (drug substance)	Once daily for two consecutive days	0, 45, 90, 180	Yes	SPRI	SN[redacted]083	[資料4.2.3.3.2.1: SN[redacted]083] 評価資料
		Intravenous (intravenous suspension)	Once a day for three consecutive days	0 (Dextrose control), 0 (Placebo control), 25, 50, 100	Yes	[redacted]	SN[redacted]140	[資料4.2.3.3.2.2: SN[redacted]140] 評価資料
Carcinogenicity (Range-finding)	Mouse/ Crl:CD-1 (ICR)	Oral (diet) (drug substance)	0, 15, 30 and 60 mg/kg/day: 21 days 120 and 240 mg/kg/day: 3 to 4 days	0, 15, 30, 60, 120, 240	No	SPRI	SN[redacted]259	[資料4.2.3.4.1.1: SN[redacted]259] 参考資料
			91 to 94 days	0, 15, 60, 90 (15)	Yes[b]	SPRI	SN[redacted]087	[資料4.2.3.4.1.2: SN[redacted]087] 参考資料
Carcinogenicity	Mouse/ Crl:CD-1 (ICR)	Oral (diet) (drug substance)	23 weeks (high-dose group) or up to 104 or 105 weeks (control, low- and mid-dose groups)	0, 0, 10, 30, 60/90[a] (10)	Yes	SPRI	SN[redacted]089	[資料4.2.3.4.1.3: SN[redacted]089] 評価資料

SPRI: Schering-Plough Research Institute (now part of Merck Research Laboratories), [redacted]: [redacted]

a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for the first five weeks (Weeks 1 to 5) and 90 mg/kg/day for weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose received control diet.

b: With the exception of a finalized standard operating procedure for isoflurane-induced anesthesia during the scheduled necropsy.

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test article)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) (No Observed Adverse-Effect Level)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Carcinogenicity (Continued)	Mouse/ Crl:CD-1 (ICR)	Oral (diet) (drug substance)	60 weeks (high-dose males), 76 weeks (high-dose females) or up to 104 to 106 weeks (control, low-, and mid-dose groups)	0, 0, 10, 30, 90/60[a]	Yes	[redacted]	SN[redacted]028	[資料4.2.3.4.1.4: SN[redacted]028] 評価資料
Carcinogenicity (Range-finding)	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (diet) (drug substance)	0, 15, 30 and 60 mg/kg/day: 28 days 120 mg/kg/day: 5 to 11 days 240 mg/kg/day: 3 to 7 days	0, 15, 30, 60, 120, 240	No	SPRI	SN[redacted]258	[資料4.2.3.4.1.5: SN[redacted]258] 参考資料
		Oral (diet) (drug substance)	89 to 92 days	0, 5, 30, 60 (Not determined)	Yes	SPRI	SN[redacted]086	[資料4.2.3.4.1.6: SN[redacted]086] 評価資料
Carcinogenicity	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (diet) (drug substance)	80 weeks (males in the 30 mg/kg/day dose group) or 104 to 106 weeks	0, 0, 5, 10, 20 (females), 30 (males)	Yes	SPRI	SN[redacted]088	[資料4.2.3.4.1.7: SN[redacted]088] 評価資料
Reproductive and Developmental Toxicity – Fertility and Early Embryonic Development	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (drug substance)	Males: Once daily for 21 days prior to mating and throughout the mating period. Females: Once daily from 14 days before mating until Day 7 after mating.	Male fertility: 0, 5, 15, 45, 90, 180 Female fertility: 0, 3, 6, 15, 30, 45 (Male Fertility: ≥180 Paternal toxicity: ≥180 Female fertility: 30 Maternal toxicity: <3)	No	SPRI	SN[redacted]073	[資料4.2.3.5.1.1: SN[redacted]073] 参考資料

[redacted]: [redacted] ([redacted]), SPRI: Schering-Plough Research Institute (now part of Merck Research Laboratories)
a: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day for Weeks 1 to 48. Beginning Week 49 to termination, mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day.

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test Articles)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) (No Observed Adverse-Effect Level)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Reproductive and Developmental Toxicity – Fertility and Early Embryonic Development (Continued)	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (drug substance)	Males: Not dosed Females: Once daily from 14 days before mating until Day 7 after mating	0, 5, 15, 45 (F_0 Females/Mating and Fertility: >45)	Yes	SPRI	SN[redacted]085	[資料4.2.3.5.1.2: SN[redacted]085] 評価資料
			Males: daily for 63 days prior to mating and through the mating period Females: Not dosed	0, 45, 90, 180 (F_0 Males: >180)	Yes	SPRI	SN[redacted]185	[資料4.2.3.5.1.3: SN[redacted]185] 評価資料
Reproductive and Developmental Toxicity – Embryo-Fetal Development	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (drug substance)	Once daily on Days 6 through 15 after mating	0, 5, 15, 30, 45, 90 (Maternal toxicity: 15 Embryo-fetal toxicity: 5)	No	SPRI	SN[redacted]061	[資料4.2.3.5.2.1: SN[redacted]061] 参考資料

SPRI: Schering-Plough Research Institute (now part of Merck Research Laboratories)

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test Articles)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) (No Observed Adverse-Effect Level)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Reproductive and Developmental Toxicity – Embryo-Fetal Development (Continued)	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (drug substance)	Gestation Days 6 through 15	0, 3, 9, 27 (F_0 Females: 9 F_1 Litters: 9)	Yes	SPRI	SN[redacted]071	[資料4.2.3.5.2.2: SN[redacted]071] 評価資料
	Rabbit/ Hra: (NZW)	Oral (gavage) (drug substance)	Once daily on Days 7 through 19 after mating	0, 30, 60, 120 (Maternal toxicity: 60 Embryo-fetal toxicity: <30)	No	SPRI	SN[redacted]062	[資料4.2.3.5.2.3: SN[redacted]062] 参考資料
	Rabbit/ Hra: (NZW)	Oral (gavage) (drug substance)	Gestation Days 7 through 19	0, 20, 40, 80 (F_0 Females: ≥80 F_1 Litters: 20)	Yes	SPRI	SN[redacted]072	[資料4.2.3.5.2.4: SN[redacted]072] 評価資料
Reproductive and Developmental Toxicity – Perinatal and Postnatal Development, including Maternal Function	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (drug substance)	Gestation Day 7 through Lactation Day 20 (females only)	0, 6, 18, 36 (F_0 Females: 6 F_1 Neonatal Tox: 6 F_1 Reproduction: ≥36 F_2 Neonatal Tox: ≥36)	Yes	[redacted]	SN[redacted]266	[資料4.2.3.5.3.1: SN[redacted]266] 評価資料

NZW: New Zealand White, SPRI: Schering-Plough Research Institute (now part of Merck Research Laboratories), [redacted]: [redacted] ([redacted])

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test Articles)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) (No Observed Adverse-Effect Level)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Reproductive and Developmental Toxicity – Juvenile Toxicity	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (drug substance)	15 days	0, 25, 75, 150 (<25)	Yes	[redacted]	SN [redacted]366	[資料4.2.3.5.4.1: SN[redacted]366] 参考資料
		Oral (gavage) (drug substance)	Days 7 up to 91 postpartum	0, 1, 5, 20 (1)	Yes	[redacted]	SN [redacted]193	[資料4.2.3.5.4.2: SN[redacted]193] 評価資料
		Oral (gavage) (drug substance)	12 weeks	0, 1, 5, 20 (1)	Yes	[redacted]	SN [redacted]005	[資料4.2.3.5.4.3: SN[redacted]005] 評価資料
	Dog/Beagle	Oral (gavage) (drug substance)	14 days	0, 10, 30, 60 (10)	Yes	[redacted]	SN [redacted]367	[資料4.2.3.5.4.4: SN[redacted]367] 参考資料
		Oral (gavage) (drug substance)	273 days	0, 5, 15, 60 (Males: 15 Females: Not determined)	Yes	[redacted]	SN [redacted]194	[資料4.2.3.5.4.5: SN[redacted]194] 評価資料
		Intravenous (intravenous solution)	Day 14 to 56 post partum	0 (Vehicle), 0 (Placebo), 10 (Not determined)	Yes[a]	[redacted]	TT #[redacted]-9018	[資料4.2.3.5.4.6: tt[redacted]9018] 評価資料
		Intravenous (intravenous solution)	91 days	0, 10 (Not determined)	Yes[b]	MRL	TT #[redacted]-1001	[資料4.2.3.5.4.7: tt[redacted]1001] 評価資料

[redacted]: [redacted], [redacted]: [redacted] ([redacted]), MRL: Merck Research Laboratories

a: Characterization of the test Items were performed by the Sponsor or Sponsor subcontractor at a laboratory that follows FDA Good Manufacturing Practice (GMP) regulations. Stability testing of the supplied test Items was performed by the Sponsor or Sponsor subcontractor at a laboratory that follows FDA GMP regulations.

b: With the exception of magnetic resonance imaging and analysis of posaconazole concentrations in cerebral spinal fluid and brain.

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test Articles)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Local Tolerance	Rabbit/ CRL: KBL:(NZW)	Intravenous, Intramuscular, Intra-arterial and Paravenous (intravenous solution)	Single Dose	0; 2.4 mg/mL, 0.5 mL (Intravenous, Intramuscular and Intra-arterial); 0.2 mL (Paravenous)	Yes	SPRI	SN[redacted]007	[資料4.2.3.6.1: SN[redacted]007] 評価資料
	Rabbit/ Hra:(NZW)	Intravenous (intravenous solution)	Single Dose	0; 2.4 mg/mL, 1.0 mL	Yes	SPRI	SN[redacted]474	[資料4.2.3.6.2: SN[redacted]474] 評価資料
	Rabbit/ Hra:(NZW)	Intravenous (intravenous suspension)	Single Dose	0 (Saline); 0 (Placebo); POS: 10 mg/mL, 0.5 mL; Cefoxitin: 200 mg/mL, 0.5 mL	Yes[a]	[redacted]	SN[redacted]116	[資料4.2.3.6.3: SN[redacted]116] 参考資料
	Rabbit/ Hra:(NZW)	Intramuscular (intravenous suspension)	Single Dose	0 (Saline); 0 (Placebo); POS: 7.35 mg/mL, 1 mL; Cefoxitin: 200 mg/mL, 1 mL	Yes[a]	[redacted]	SN[redacted]115	[資料4.2.3.6.4: SN[redacted]115] 参考資料

NZW: New Zealand White, SPRI: Schering-Plough Research Institute (now part of Merck Research Laboratories), [redacted]: [redacted] ([redacted]), POS: Posaconazole

a: With the exception that compound content analysis of cefoxitin was not performed.

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test Articles)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Local Tolerance (Continued)	Rat/ Crl:CD(SD)	Subcutaneous (intravenous suspension)	Single Dose	0 (Saline); 0 (Placebo); POS: 7.35 mg/mL, 0.3 mL; Comparative control (Cefoxitin: 200 mg/mL, 0.3 mL)	Yes[a]	[redacted]	SN[redacted]113	[資料4.2.3.6.5: SN[redacted]113] 参考資料
	Rat/ Crl:CD(SD)	Topical (drug substance)	Single Dose	2000	Yes	[redacted]	OT[redacted]-11-10	[資料4.2.3.6.6: OT[redacted]1110] 参考資料
	Rabbit/ Hra:(NZW)	Topical (drug substance)	Single Dose	0.5 g of the neat test article	Yes	[redacted]	OT[redacted]-11-07	[資料4.2.3.6.7: OT[redacted]1107] 参考資料
	Rat/ Crl:CD(SD)	Subplantar (intravenous suspension)	Single Dose	0 (Saline); 0 (Placebo); POS: 10 mg/mL, 0.1 mL; Cefoxitin: 200 mg/mL, 0.1 mL	Yes[b]	[redacted]	SN[redacted]112	[資料4.2.3.6.8: SN[redacted]112] 参考資料
	Rabbit/ Hra:(NZW)	Intra-arterial (intravenous suspension)	Single Dose	0 (Saline); 0 (Placebo); POS: 10 mg/mL, 0.5 mL; Cefoxitin: 200 mg/mL, 0.5 mL	Yes[a]	[redacted]	SN[redacted]114	[資料4.2.3.6.9: SN[redacted]114] 参考資料
	Rabbit/ Hra:(NZW)	Ocular (drug substance)	Single Dose	Approximately 0.01 g	Yes	[redacted]	OT[redacted]-11-08	[資料4.2.3.6.10: OT[redacted]1108] 参考資料

POS: Posaconazole, NZW: New Zealand White, [redacted]: [redacted] ([redacted]), [redacted]: [redacted]
a: With the exception that compound content analysis of cefoxitin was not performed.
b: With the exception that confirmation of content analysis was not performed on the cefoxitin solution used for dosing.

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test Articles)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Other Toxicity Studies – Dermal Sensitization Study	Guinea Pig/ Crl:(HA)BR	Intradermal Injection and Topical (drug substance)	Single Dose for intradermal injection and two times for topical application (once each for induction and challenge phases)	Intradermal injection: 5% w/v suspension in mineral oil and in 1:1 FCA/sterile water Topical: 40% w/w in petrolatum	Yes[a]	[redacted]	OT[redacted]-11-09	[資料4.2.3.7.1.1: OT[redacted]1109] 参考資料
	Guinea Pig/ Crl:(HA)BR	Intradermal Injection and Topical (intravenous suspension)	Single Dose for intradermal injection and two times for topical application (once each for induction and challenge phases)	Intradermal injection: 1:1 FCA/ intravenous suspension (10 mg/mL) Topical: intravenous suspension (10 mg/mL)	Yes	[redacted]	SN[redacted]053	[資料4.2.3.7.1.2: SN[redacted]053] 参考資料

FCA: Freund's complete adjuvant, [redacted]: [redacted], [redacted]: [redacted]
a: With the exception that analysis of the test and control material mixtures for concentration, homogeneity/solubility, and stability was not conducted.

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test Articles)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Other Toxicity Studies - Immunotoxicity	Mouse/ Crl:CD-1(ICR)	Oral (diet) (drug substance)	28 or 91 days[a] 28-day postdose	0, 10, 30, 90, Immunomodulation Control[b]	Yes[c]	[redacted]	SN[redacted]336	[資料4.2.3.7.2.1: SN[redacted]336] 評価資料
	Mouse/ Crl:CD-1(ICR)	Oral (diet) (drug substance)	28 or 91 days[a]; 28-day postdose	0, 10, 30, 90	Yes[d]	[redacted]	SN[redacted]337	[資料4.2.3.7.2.2: SN[redacted]337] 評価資料
	Mouse/ Crl:CD-1(ICR)	Oral (diet) (drug substance)	28 or 91 days[a]; 28-day postdose	0, 10, 30, 90, Immunomodulation Control[e]	Yes[f]	[redacted]	SN[redacted]338	[資料4.2.3.7.2.3: SN[redacted]338] 評価資料
	Rat/ CRl:CD(SD)	Intravenous (intravenous suspension)	7 days	0, 12, 20, 30, Comparative Contorol[g]	Yes[h]	[redacted]	SN[redacted]323	[資料4.2.3.7.2.4: SN[redacted]323] 参考資料

[redacted]: [redacted], [redacted]: [redacted]

a: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in both control groups and the 90 mg/kg/day group) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

b: Immunomodulation control animals received 80 mg cyclophosphamide/kg via intraperitoneal injection at a dose volume of 10 mL/kg approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

c: With the exception of purity and stability of immunomodulation control article (not provided), dose analysis of the immunomodulation control article (not performed) and health screen testing.

d: With the exception of health screen testing.

e: Immunomodulation control animals received an optimally suppressive dose of anti-asialo GM1 antibody (0.2 mL/animal) by intravenous injection approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

f: With the exception of dose analysis of the immunomodulation control article (not performed) and health screen testing. Also during the timeframe of [redacted] through [redacted] 20[redacted], prestudy procedures, such as general husbandry and health screen activities, were conducted. The protocol was finalized on [redacted] 20[redacted]. While the performance of these prestudy events without a final protocol represents a GLP deviation, it did not affect either the outcome or the interpretation of the data.

g: The comparative control, maleic vinyl ether, was administered as a single intravenous dose at 24 hours prior to sacrifice.

h: With the exception that stability and confirmation of concentration of maleic vinyl ether in phosphate buffered saline, pH 6.8-7.2, was not performed.

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration (Test Articles)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)[g]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Other Toxicity Studies – Calcium Homeostasis	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (diet) (drug substance)	29 to 32 days	0, 5, 20 (females), 30 (males), 45 (Not determined)	Yes	SPRI	SN[redacted]123	[資料4.2.3.7.3.1: SN[redacted]123] 評価資料
Other Toxicity Studies – Adrenal Cortical Function	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (diet) (drug substance)	7, 8, 28 or 29 days[a]	0, 30 (Not determined)	Yes	SPRI	SN[redacted]547	[資料4.2.3.7.3.2: SN[redacted]547] 評価資料
Other Toxicity Studies – Coagulopathy	Dog/Beagle	Oral (gavage) (drug substance)	19 days	0, 90 (Not determined)	No	SPRI	SN[redacted]136	[資料4.2.3.7.3.3: SN[redacted]136] 参考資料
	Dog/Beagle	Oral (gavage) (drug substance)	9 to 12 days	0, 90 (Not determined)	Yes[b]	SPRI	SN[redacted]092	[資料4.2.3.7.3.4: SN[redacted]092] 評価資料
Other Toxicity Studies – Neurotoxicity	Dog/Beagle	Oral (gavage) (drug substance)	54 weeks; 1 and 3 month postdose period	0, 30[c] (Not determined)	Yes[d]	[redacted]	SN[redacted]029	[資料4.2.3.7.3.5: SN[redacted]029] 評価資料
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage) (drug substance)	26 or 52 weeks; 1 and 3 month postdose period[e]	0, 180 (180 for neurotoxicity/ neuropathology findings)	Yes[f]	[redacted]	SN[redacted]283	[資料4.2.3.7.3.6: SN[redacted]283] 評価資料

SPRI: Schering-Plough Research Institute (now part of Merck Research Laboratories), [redacted]: [redacted] ([redacted]), [redacted]: [redacted]

a: Ten toxicity animals/group/day were sacrificed at the beginning of the light cycle on Days 7, 8, 28 and 29; ten toxicity animals/group/day were sacrificed at the end of the light cycle on Days 7, 8, 28 and 29.

b: With the exception of the following assays: Platelet aggregation, Endothelial function, 11 dehydrothromboxane B2 and Canine von Willebrand factor.

c: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

d: With the exception of electrophysiological observations.

e: Duration of dosing in control and posaconazole groups was 6 and 12 months. Part of monkeys in the control and posaconazole groups were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

f: With the exception of electrophysiological observations and conduct of some pre-study activities without a final protocol.

g Unless otherwise specified. NOEL is shown in the parenthesis.

C Confidential

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Test System	Method of Administration	Test Articles	Doses (mg/kg/day)	GLP Compliance	Study Number	Location
Seven-day intravenous study	Rats	Intravenous	Suspension	12, 20, 30	Yes	SN[redacted]323	[資料4.2.3.7.2.4: SN[redacted]323]
One-month investigative cardiovascular safety study	Rats	Gavage	Drug substance	90	Yes	SN[redacted]122	[資料4.2.1.3.4: SN[redacted]122]
One-month intravenous toxicity and toxicokinetics study	Rats	Intravenous	Suspension	2(F), 4, 8, 12(M)	Yes	SN[redacted]034	[資料4.2.3.2.3: SN[redacted]034]
Three-week palatability and toxicokinetics study	Mice	Diet	Drug substance	15, 30, 60, 120, 240	No	SN[redacted]259	[資料4.2.3.4.1.1: SN[redacted]259]
Three-month dose range finding study	Mice	Diet	Drug substance	15, 60, 90	Yes	SN[redacted]087	[資料4.2.3.4.1.2: SN[redacted]087]
Four-week palatability and toxicokinetic study	Rats	Diet	Drug substance	15, 30, 60	No	SN[redacted]258	[資料4.2.3.4.1.5: SN[redacted]258]
One-month toxicity study	Rats	Gavage	Drug substance	15, 45, 90, 180	Yes	SN[redacted]074	[資料4.2.3.2.1: SN[redacted]074]
Three-month dose range finding study	Rats	Diet	Drug substance	5, 30, 60	Yes	SN[redacted]086	[資料4.2.3.4.1.6: SN[redacted]086]
Three-month toxicity study	Rats	Intravenous	Suspension	10, 15(F), 20, 30(M)	Yes	SN[redacted]421	[資料4.2.3.2.4: SN[redacted]421]
Three-month toxicity and toxicokinetics study	Juvenile Rats	Gavage	Drug substance	1, 5, 20	Yes	SN[redacted]193	[資料4.2.3.5.4.2: SN[redacted]193]
Three-month toxicity and toxicokinetics study	Juvenile Rats	Gavage	Drug substance	1, 5, 20	Yes	SN[redacted]005	[資料4.2.3.5.4.3: SN[redacted]005]
Six-month toxicity and toxicokinetics study	Rats	Gavage	Drug substance	5, 15, 45	Yes	SN[redacted]076	[資料4.2.3.2.2: SN[redacted]076]
Six-week toxicity study	Dogs	Intravenous	Solution	10	Yes	TT #[redacted]-9018	[資料4.2.3.5.4.6: tt[redacted]9018]
One-month toxicity study	Dogs	Gavage	Drug substance	6, 15, 45, 90	Yes	SN[redacted]075	[資料4.2.3.2.6: SN[redacted]075]
One-month toxicity study	Dogs	Gavage	Drug substance	0.3, 1, 3, 6	Yes	SN[redacted]218	[資料4.2.3.2.7: SN[redacted]218]
Three-month toxicity study	Dogs	Intravenous	Solution	9	Yes	TT #[redacted]-1062	[資料4.2.3.2.10: tt[redacted]1062]
Three-month toxicity study	Juvenile Dogs	Intravenous	Solution	10	Yes	TT #[redacted]-1001	[資料4.2.3.5.4.7: tt[redacted]1001]
Six-month toxicity and toxicokinetics study	Dogs	Gavage	Drug substance	3, 10, 30	Yes	SN[redacted]077	[資料4.2.3.2.8: SN[redacted]077]
Twelve-month toxicity study	Dogs	Gavage	Drug substance	3,10,[a] 30[b]	Yes	SN[redacted]302	[資料4.2.3.2.9: SN[redacted]302]

M: Male, F: Female
a: Dogs received 3 mg/kg/day during Week 1 and then 10 mg/kg/day for the rest of the study.
b: Dogs received 3 mg/kg/day during Week 1, 10 mg/kg/day during Week 2, and then 30 mg/kg/day for the rest of the study.

Confidential

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Test System	Method of Administration	Test Articles	Doses (mg/kg/day)	GLP Compliance	Study Number	Location
One-month infusion toxicity and toxicokinetics study	Monkeys	Intravenous	Solution	4, 8, 12	Yes	SN[redacted]110	[資料4.2.3.2.12: SN[redacted]110]
One-month pilot intravenous study	Monkeys	Intravenous	Suspension	9	Yes	SN[redacted]055	[資料4.2.3.2.13: SN[redacted]055]
One-month intravenous toxicity study	Monkeys	Intravenous	Suspension	4, 8, 12	Yes	SN[redacted]033	[資料4.2.3.2.14: SN[redacted]033]
One-month toxicity and toxicokinetics study	Monkeys	Gavage	Drug substance	15, 45, 90, 180	Yes	SN[redacted]281	[資料4.2.3.2.11: SN[redacted]281]
Three-month intravenous toxicity and toxicokinetic study	Monkeys	Intravenous	Suspension	8, 15, 30	Yes	SN[redacted]308	[資料4.2.3.2.15: SN[redacted]308]
Nine-month neurotoxicity study	Juvenile Dogs	Gavage	Drug substance	5, 15, 60	Yes	SN[redacted]194	[資料4.2.3.5.4.5: SN[redacted]194]
Carcinogenicity study	Mice	Diet	Drug substance	10, 30, 60/90[a]	Yes	SN[redacted]089	[資料4.2.3.4.1.3: SN[redacted]089]
Carcinogenicity (repeat) study	Mice	Diet	Drug substance	10, 30, 90	Yes	SN[redacted]028	[資料4.2.3.4.1.4: SN[redacted]028]
Carcinogenicity study	Rats	Diet	Drug substance	5, 10, 20(F), 30(M)	Yes	SN[redacted]088	[資料4.2.3.4.1.7: SN[redacted]088]
Reproductive toxicity and toxicokinetics study	Rabbits	Gavage	Drug substance	20, 40, 80	Yes	SN[redacted]072	[資料4.2.3.5.2.4: SN[redacted]072]
One and three-month immunotoxicology study	Mice	Diet	Drug substance	10, 30, 90	Yes	SN[redacted]338	[資料4.2.3.7.2.3: SN[redacted]338]
One-month investigative study of calcium homeostasis	Rats	Diet	Drug substance	5, 20(F), 30(M), 45	Yes	SN[redacted]123	[資料4.2.3.7.3.1: SN[redacted]123]
One-month investigative adrenal cortical study	Rats	Diet	Drug substance	30	Yes	SN[redacted]547	[資料4.2.3.7.3.2: SN[redacted]547]
Toxicity study on circulating von Willebrand factor	Dogs	Gavage	Drug substance	90	No	SN[redacted]136	[資料4.2.3.7.3.3: SN[redacted]136]
Two-week toxicity study of coagulopathy	Dogs	Gavage	Drug substance	90	Yes	SN[redacted]092	[資料4.2.3.7.3.4: SN[redacted]092]
Twelve-month toxicity and neuropathology study	Dogs	Gavage	Drug substance	30	Yes	SN[redacted]029	[資料4.2.3.7.3.5: SN[redacted]029]
Twelve-month toxicity and neuropathology study	Monkeys	Gavage	Drug substance	180	Yes	SN[redacted]283	[資料4.2.3.7.3.6: SN[redacted]283]

M: Male, F: Female
a: Mice received 60 mg/kg/day during Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day during Weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose group received control diet.

C Confidential

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

経口・混餌投与試験　　被験物質：ポサコナゾール

Steady State AUC (μg·hr/mL) [Mean across studies]										
Dose	Mice[a]	Rats[b] (gavage)		Rats[c] (diet)		Dogs[d]	Pregnant Rabbits[e]	Monkeys[f]		Humans[g]
(mg/kg/day)	(M, F)	M	F	M	F	(M, F)		M	F	(M, F)
1		Juvenile: 3.5 SN[redacted]193h 4.6 SN[redacted]005 [4.1]	Juvenile: 3.1 SN[redacted]193 4.3 SN[redacted]005 [3.7]							83.0
3						30.8 SN[redacted]218 24.3 SN[redacted]077 35.9 SN[redacted]302 [30.3]				
5		12.2 SN[redacted]076 Juvenile: 23.7 SN[redacted]193 26.0 SN[redacted]005 [24.9]	30.4 SN[redacted]076 Juvenile: 22.8 SN[redacted]193 25.9 SN[redacted]005 [24.4]	19.7 SN[redacted]123 33.4 SN[redacted]086 29.0 SN[redacted]088 [27.4]	28.1 SN[redacted]123 47.3 SN[redacted]086 46.8 SN[redacted]088 [40.7]	Juvenile: 17.5 SN[redacted]194				
6						54.2 SN[redacted]218 37.8 SN[redacted]075 [46.0]				
10	115 SN[redacted]338 77.5 SN[redacted]028 74.5 SN[redacted]089 [89.0]			59.8 SN[redacted]088	143 SN[redacted]088	84.8 SN[redacted]077 125 SN[redacted]302 [105]				

M: Male, F: Female
a: Posaconazole administered by dietary admixture; Data are from studies SN[redacted]259, SN[redacted]338, SN[redacted]087, SN[redacted]089, and SN[redacted]028
b: Posaconazole administered by gavage; Data are from studies SN[redacted]074, SN[redacted]122, SN[redacted]076, SN[redacted]193 and SN[redacted]005
c: Posaconazole administered by dietary admixture; Data are from studies SN[redacted]258, SN[redacted]123, SN[redacted]547, SN[redacted]086, and SN[redacted]088
d: Posaconazole administered by gavage; Data are from studies SN[redacted]136, SN[redacted]092, SN[redacted]218, SN[redacted]075, SN[redacted]077, SN[redacted]302, SN[redacted]029 [2.6.5.4J 項], and SN[redacted]194
e: Posaconazole administered by gavage; Data are from study SN[redacted]072
f: Posaconazole administered by gavage; Data are from studies SN[redacted]281 and SN[redacted]283 [2.6.5.4K 項]
g: The predicted steady state plasma exposure on Day 8 when posaconazole was intravenously administered to Japanese patients with deep seated fungal infection at the intended dosing regimen (300 mg BID on Day 1 and 300 mg QD after Day 2) [資料5.3.3.5.1: 050M69]
h: The study numbers (SN or TT) superscripted next to the AUC values represent the study numbers from which the values were obtained.

Confidential

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧　（続き）

経口・混餌投与試験　　被験物質：ポサコナゾール

Steady State AUC (μg·hr/mL) [Mean across studies]									
Dose	**Mice[a]**	**Rats[b] (gavage)**		**Rats[c] (diet)**		**Dogs[d]**	**Pregnant Rabbits[e]**	**Monkeys[f]**		**Humans[g]**
(mg/kg/day)	**(M, F)**	**M**	**F**	**M**	**F**	**(M, F)**		**M**	**F**	**(M, F)**
15	96.6 SN[redacted]259 h 104 SN[redacted]087 [100]	31.5 SN[redacted]076 26.8 SN[redacted]074 [29.2]	57.0 SN[redacted]076 40.7 SN[redacted]074 [48.9]	87.5 SN[redacted]258	137 SN[redacted]258	82.8 SN[redacted]075 Juvenile: 53.0 SN[redacted]194		31.5 SN[redacted]281	15.4 SN[redacted]281	83.0
20		Juvenile: 108 SN[redacted]193 141 SN[redacted]005 [125]	Juvenile: 111 SN[redacted]193 155 SN[redacted]005 [133]		195 SN[redacted]123 264 SN[redacted]088 [230]		74.4 SN[redacted]072			

M: Male, F: Female
a: Posaconazole administered by dietary admixture studies; Data are from studies SN[redacted]259, SN[redacted]338, SN[redacted]087, SN[redacted]089, and SN[redacted]028
b: Posaconazole administered by gavage; Data are from studies SN[redacted]074, SN[redacted]122, SN[redacted]076, SN[redacted]193 and SN[redacted]005
c: Posaconazole administered by dietary admixture; Data are from studies SN[redacted]258, SN[redacted]123, SN[redacted]547, SN[redacted]086, and SN[redacted]088
d: Posaconazole administered by gavage; Data are from studies SN[redacted]136, SN[redacted]092, SN[redacted]218, SN[redacted]075, SN[redacted]077, SN[redacted]302, SN[redacted]029 [2.6.5.4J 項], and SN[redacted]194
e: Posaconazole administered by gavage; Data are from study SN[redacted]072
f: Posaconazole administered by gavage; Data are from studies SN[redacted]281 and SN[redacted]283 [2.6.5.4K 項]
g: The predicted steady state plasma exposure on Day 8 when posaconazole was intravenously administered to Japanese patients with deep seated fungal infection at the intended dosing regimen (300 mg BID on Day 1 and 300 mg QD after Day 2) [資料5.3.3.5.1: 050M69]
h The study numbers (SN or TT) superscripted next to the AUC values represent the study numbers from which the values were obtained.

Confidential

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧　（続き）

経口・混餌投与試験　　被験物質：ポサコナゾール

Steady State AUC (μg·hr/mL) [Mean across studies]										
Dose	**Mice[a]**	**Rats[b] (gavage)**		**Rats[c] (diet)**		**Dogs[d]**	**Pregnant Rabbits[e]**	**Monkeys[f]**		**Humans[g]**
(mg/kg/day)	**(M, F)**	**M**	**F**	**M**	**F**	**(M, F)**		**M**	**F**	**(M, F)**
30	287 SN[redacted]338 h 161 SN[redacted]259 235 SN[redacted]028 187 SN[redacted]089 [218]			201 SN[redacted]258 233 SN[redacted]123 148 SN[redacted]086 202 SN[redacted]088 240 SN[redacted]547 [205]	264 SN[redacted]258 262 SN[redacted]086 [263]	166 SN[redacted]077 236 SN[redacted]302 125 SN[redacted]029 [176]				83.0
40							173 SN[redacted]072			
45		59.2 SN[redacted]076 54.8 SN[redacted]074 [57.0]	132 SN[redacted]076 120 SN[redacted]074 [126]	236 SN[redacted]123	236 SN[redacted]123	250 SN[redacted]075		64.2 SN[redacted]281	55.5 SN[redacted]281	
60	253 SN[redacted]259 280 SN[redacted]087 [267]			275 SN[redacted]258 242 SN[redacted]086 [259]	298 SN[redacted]258 203 SN[redacted]086 [251]	Juvenile: 113 SN[redacted]194				

M: Male, F: Female
a: Posaconazole administered by dietary admixture studies; Data are from studies SN[redacted]259, SN[redacted]338, SN[redacted]087, SN[redacted]089, and SN[redacted]028
b: Posaconazole administered by gavage; Data are from studies SN[redacted]074, SN[redacted]122, SN[redacted]076, SN[redacted]193, and SN[redacted]005
c: Posaconazole administered by dietary admixture; Data are from studies SN[redacted]258, SN[redacted]123, SN[redacted]547, SN[redacted]086, and SN[redacted]088
d: Posaconazole administered by gavage; Data are from studies SN[redacted]136, SN[redacted]092, SN[redacted]218, SN[redacted]075, SN[redacted]077, SN[redacted]302, SN[redacted]029 [2.6.5.4J 項], and SN[redacted]194
e: Posaconazole administered by gavage; Data are from study SN[redacted]072
f: Posaconazole administered by gavage; Data are from studies SN[redacted]281 and SN[redacted]283 [2.6.5.4K 項]
g: The predicted steady state plasma exposure on Day 8 when posaconazole was intravenously administered to Japanese patients with deep seated fungal infection at the intended dosing regimen (300 mg BID on Day 1 and 300 mg QD after Day 2) [資料5.3.3.5.1: 050M69]
h: The study numbers (SN or TT) superscripted next to the AUC values represent the study numbers from which the values were obtained.

Confidential

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧　（続き）

経口・混餌投与試験　　被験物質：ポサコナゾール

Steady State AUC (μg·hr/mL) [Mean across studies]										
Dose	**Mice[a]**	**Rats[b](gavage)**		**Rats[c](diet)**		**Dogs[d]**	**Pregnant Rabbits[e]**	**Monkeys[f]**		**Humans[g]**
(mg/kg/day)	**(M, F)**	**M**	**F**	**M**	**F**	**(M, F)**		**M**	**F**	**(M, F)**
80							305 SN[redacted]072			83.0
90	456 SN[redacted]338 h 404 SN[redacted]087 245 SN[redacted]089 427 SN[redacted]028 [383]	68.4 SN[redacted]074 96.1 SN[redacted]122 [82.3]	137 SN[redacted]074			247 SN[redacted]092 306 SN[redacted]075 242 SN[redacted]136 [265]		67.7 SN[redacted]281	51.5 SN[redacted]281	
180		92.1 SN[redacted]074	134 SN[redacted]074					94.6 SN[redacted]281 170 SN[redacted]283 [132]	72.6 SN[redacted]281 127 SN[redacted]283 [99.8]	

M: Male, F: Female
a: Posaconazole administered by dietary admixture studies; Data are from studies SN[redacted]259, SN[redacted]338, SN[redacted]087, SN[redacted]089, and SN[redacted]028
b: Posaconazole administered by gavage; Data are from studies SN[redacted]074, SN[redacted]122, SN[redacted]076, SN[redacted]193, and SN[redacted]005
c: Posaconazole administered by dietary admixture; Data are from studies SN[redacted]258, SN[redacted]123, SN[redacted]547, SN[redacted]086, and SN[redacted]088
d: Posaconazole administered by gavage; Data are from studies SN[redacted]136, SN[redacted]092, SN[redacted]218, SN[redacted]075, SN[redacted]077, SN[redacted]302, SN[redacted]029 [2.6.5.4J 項], and SN[redacted]194
e: Posaconazole administered by gavage; Data are from study SN[redacted]072
f: Posaconazole administered by gavage; Data are from studies SN[redacted]281 and SN[redacted]283 [2.6.5.4K 項]
g: The predicted steady state plasma exposure on Day 8 when posaconazole was intravenously administered to Japanese patients with deep seated fungal infection at the intended dosing regimen (300 mg BID on Day 1 and 300 mg QD after Day 2) [資料5.3.3.5.1: 050M69]
h: The study numbers (SN or TT) superscripted next to the AUC values represent the study numbers from which the values were obtained.

C Confidential

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧　（続き）

静脈内投与試験　　被験物質：ポサコナゾール

Steady State AUC (μg·hr/mL) [Mean across studies]									
Dose	**Rats[a]**		**Dogs[b]**		**Monkeys[c]**				**Humans[d]**
	Suspension		**Solution**		**Solution**		**Suspension**		
(mg/kg/day)	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**(M, F)**
2		13.1 SN[redacted]034							
4	16.1 SN[redacted]034	32.3 SN[redacted]034			24.1 SN[redacted]110	22.7 SN[redacted]110	17.3 SN[redacted]033	15.7 SN[redacted]033	83.0
6									
8	41.9 SN[redacted]034	77.9 SN[redacted]034			113 SN[redacted]110	133 SN[redacted]110	45.5 SN[redacted]033 123 SN[redacted]308 [84]	51.4 SN[redacted]033 122 SN[redacted]308 [87]	
9			167 TT #[redacted]-1062	139 TT #[redacted]-1062			96.2 SN[redacted]055		
10	73 SN[redacted]421	132 SN[redacted]421	Juvenile: 286 TT #[redacted]-9018 138 TT #[redacted]-1001 [212]	Juvenile: 246 TT #[redacted]-9018 139 TT #[redacted]-1001 [193]					
12	67.7 SN[redacted]323 81.4 SN[redacted]034 [74.6]				220 SN[redacted]110	237 SN[redacted]110	95.4 SN[redacted]033	104 SN[redacted]033	
15		186 SN[redacted]421					237 SN[redacted]308	247 SN[redacted]308	
20	130 SN[redacted]323 197 SN[redacted]421 [164]	265 SN[redacted]421							
30	206 SN[redacted]323 254 SN[redacted]421 [230]						298 SN[redacted]308	237 SN[redacted]308	

M: Male, F: Female
a: Posaconazole administered by intravenously; Data are from studies SN[redacted]323, SN[redacted]034 and SN[redacted]421
b: Posaconazole administered by intravenously; Data are from studies TT #[redacted]-9018, TT #[redacted]-1062 and TT #[redacted]-1001
c: Posaconazole administered by intravenously; Data are from studies SN[redacted]110, SN[redacted]055, SN[redacted]033 and SN[redacted]308
d: The predicted steady state plasma exposure on Day 8 when posaconazole was intravenously administered to Japanese patients with deep seated fungal infection at the intended dosing regimen (300 mg BID on Day 1 and 300 mg QD after Day 2) [資料5.3.3.5.1: 050M69]

C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

ポサコナゾール原薬　　被験物質：ポサコナゾール

Batch No.	Purity (%)[a]	Chiral HPLC Specified Impurities (%)				Study Number	Type of Study
		不純物E* + 不純物F* + 不純物G* [b]	不純物H*	不純物A*	不純物B*		
PROPOSED SPECIFICATION:	[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤0[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]019	Single-Dose Oral Study in Rats
						SN [redacted]021	Single-Dose Oral Study in Mice
						SN [redacted]020	Single-Dose Intravenous Study in Rats
						SN [redacted]022	Single-Dose Intravenous Study in Mice
						SN [redacted]023	Single-Dose Oral Study in Dogs
						SN [redacted]074	One-Month Oral Study in Rats
						SN [redacted]017	Five-Day Oral Study in Dogs
						SN [redacted]075	One-Month Oral Study in Dogs
						SN [redacted]026	Bacterial Mutagenicity Assay
						SN [redacted]049	Human Peripheral Blood Lymphocyte Assay
						SN [redacted]082	Chinese Hamster Ovary Cell Assay
						SN [redacted]083	Mouse Micronucleus Assay
						SN [redacted]092	Investigative Coagulopathy Study in Dogs
						SN [redacted]136	Oral Study in Dogs to Determine Effects on Von Willebrand Factor

ND: Not Detected, <[redacted]%
a: Assay data calculated on the [redacted]
b: [redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧　（続き）

ポサコナゾール原薬

被験物質：ポサコナゾール

Batch No.	Purity (%)[a]	Chiral HPLC Specified Impurities (%)				Study Number	Type of Study
		不純物E* + 不純物F* + 不純物G* [b]	不純物H*	不純物A*	不純物B*		
PROPOSED SPECIFICATION:	[redacted]-	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]073	Pilot Fertility Study in Male and Female Rats
						SN [redacted]061	Pilot Embryo-Fetal Study in Rats
						SN [redacted]071	Embryo-Fetal Study in Rats
						SN [redacted]062	Pilot Embryo-Fetal Study in Rabbits
						SN [redacted]072	Embryo-Fetal Study in Rabbits
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]076	Six-Month Oral Study in Rats
						SN [redacted]077	Six-Month Oral Study in Dogs
						SN [redacted]185	Fertility Study in Male Rats
						SN [redacted]085	Fertility Study in Female Rats
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]259	Three-Week Dietary Study in Mice
						SN [redacted]087	Three-Month Dietary Study in Mice
						SN [redacted]258	One-Month Dietary Study in Rats
						SN [redacted]086	Three-Month Dietary Study in Rats
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]218	One-Month Oral Study in Dogs
						SN [redacted]302	Twelve-Month Oral Study in Dogs

ND: Not Detected, < [redacted] %;　NQ: Not Quantifiable, < [redacted] %

a: Assay data calculated on the [redacted]

b: [redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧　（続き）

ポサコナゾール原薬　　被験物質：ポサコナゾール

Batch No.	Purity (%)[a]	Chiral HPLC Specified Impurities (%)				Study Number	Type of Study
		不純物E* + 不純物F* + 不純物G* [b]	不純物H*	不純物A*	不純物B*		
PROPOSED SPECIFICATION:	[redacted] - [redacted]	≤ [redacted]	≤ [redacted]	≤ [redacted]	≤ [redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]349	Exploratory Bacterial Mutagenicity Assay
						SN [redacted]089	Mouse Carcinogenicity Study
						SN [redacted]088	Rat Carcinogenicity Study
						SN [redacted]266	Peri- and Postnatal Development Study in Rats
						SN [redacted]281	One-Month Oral Study in Monkeys
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	OT [redacted]-11-10	Dermal Rat Study
						OT [redacted]-11-09	Intradermal Guinea Pig Study
						OT [redacted]-11-07	Dermal Rabbit Study
						OT [redacted]-11-08	Ocular Rabbit Study

ND: Not Detected, < [redacted] %; NQ: Not Quantifiable, < [redacted] %
a: Assay data calculated on the [redacted]
b: [redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧　（続き）

ポサコナゾール原薬

被験物質：ポサコナゾール

Batch No.	Purity (%)[a]	Chiral HPLC Specified Impurities (%)				Study Number	Type of Study
		不純物E* + 不純物F* + 不純物G* [b]	不純物H*	不純物A*	不純物B*		
PROPOSED SPECIFICATION:	[redacted]-	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]		
[redacted] (Continued)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]336	One- and Three-Month Immunotoxicology Study in Mice
						SN [redacted]337	One- and Three-Month Immunotoxicology Study in Mice
						SN [redacted]338	One- and Three-Month Immunotoxicology Study in Mice
						SN [redacted]283	Twelve-Month Neuropathology Study in Monkeys
						SN [redacted]029	Twelve-Month Neuropathology Study in Dogs
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]028	Mouse Carcinogenicity Study
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]123	One-Month Calcium Homeostasis Study in Rats
						SN [redacted]547	One-Month Adrenal Cortical Study in Rats

ND: Not Detected, < [redacted] %; NQ: Not Quantifiable, < [redacted] %

a: Assay data calculated on the [redacted]

b: [redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧　（続き）

ポサコナゾール原薬　　被験物質：ポサコナゾール

Batch No.	Purity (%)[a]	Chiral HPLC Specified Impurities (%)				Study Number	Type of Study
		不純物E* + 不純物F* + 不純物G* [b]	不純物H*	不純物A*	不純物B*		
PROPOSED SPECIFICATION:	[redacted]-	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]		
[redacted]	[redacted]					SN[redacted]366	Dose Range Finding Oral Toxicity Study in the Neonatal Rat
						SN[redacted]193	Three-month Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats
						SN[redacted]005	Three-month toxicity and toxicokinetics study in Rats
						SN[redacted]367	Two-week Dose Range Finding Oral Toxicity Study in Dogs
						SN[redacted]194	Nine-month Neurotoxicity Study in Dogs

ND: Not Detected, <[redacted]%; NQ: Not Quantifiable, <[redacted]%

a: Assay data calculated on the [redacted]

b: [redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧　（続き）

ポサコナゾール原薬　　被験物質：ポサコナゾール

Batch No.	Purity (%)[a]	Achiral HPLC Specified Impurities (%)			Study Number	Type of Study
		不純物C* + 不純物D*	不純物I*	不純物J*		
PROPOSED SPECIFICATION:	[redacted]-	≤[redacted][b]	≤[redacted]	≤[redacted]		
[redacted]	[redacted]				SN[redacted]019	Single-Dose Oral Study in Rats
					SN[redacted]021	Single-Dose Oral Study in Mice
					SN[redacted]020	Single-Dose Intravenous Study in Rats
					SN[redacted]022	Single-Dose Intravenous Study in Mice
					SN[redacted]023	Single Dose Oral Study in Dogs
					SN[redacted]074	One-Month Oral Study in Rats
					SN[redacted]017	Five-Day Oral Study in Dogs
					SN[redacted]075	One-Month Oral Study in Dogs
					SN[redacted]026	Bacterial Mutagenicity Assay
					SN[redacted]049	Human Peripheral Blood Lymphocyte Assay
					SN[redacted]082	Chinese Hamster Ovary Cell Assay
					SN[redacted]083	Mouse Micronucleus Assay
					SN[redacted]092	Investigative Coagulopathy Study in Dogs
					SN[redacted]136	Oral Study in Dogs to Determine Effects on Von Willebrand Factor

ND: Not Detected, <[redacted]%
a: Assay data calculated on the [redacted]
b: [redacted] analysis demonstrated that [redacted] 不純物C* ([redacted]) only

*新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧　（続き）

ポサコナゾール原薬　　被験物質：ポサコナゾール

Batch No.	Purity (%)[a]	Achiral HPLC Specified Impurities (%)			Study Number	Type of Study
PROPOSED SPECIFICATION:	[redacted]	不純物C* + 不純物D* ≤[redacted]	不純物I* ≤[redacted]	不純物J* ≤[redacted]	SN [redacted]073	Pilot Fertility Study in Male and Female Rats
					SN [redacted]061	Pilot Embryo-Fetal Study in Rats
					SN [redacted]071	Embryo-Fetal Study in Rats
					SN [redacted]062	Pilot Embryo-Fetal Study in Rabbits
					SN [redacted]072	Embryo-Fetal Study in Rabbits
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]076	Six-Month Oral Study in Rats
					SN [redacted]077	Six-Month Oral Study in Dogs
					SN [redacted]185	Fertility Study in Male Rats
					SN [redacted]085	Fertility Study in Female Rats
[redacted]	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]259	Three-Week Dietary Study in Mice
					SN [redacted]087	Three-Month Dietary Study in Mice
					SN [redacted]258	One-Month Dietary Study in Rats
					SN [redacted]086	Three-Month Dietary Study in Rats
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]218	One-Month Oral Study in Dogs
					SN [redacted]302	Twelve-Month Oral Study in Dogs

ND: Not Detected, <[redacted]%
a: Assay data calculated on the [redacted]
b: [redacted] analysis demonstrated that [redacted] 不純物C* ([redacted]) only

*新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧　（続き）

ポサコナゾール原薬

被験物質：ポサコナゾール

Batch No.	Purity (%)[a]	Achiral HPLC Specified Impurities (%)			Study Number	Type of Study
		不純物C* + 不純物D*	不純物I*	不純物J*		
PROPOSED SPECIFICATION:	[redacted]-	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]349	Exploratory Bacterial Mutagenicity Assay
					SN [redacted]089	Mouse Carcinogenicity Study
					SN [redacted]088	Rat Carcinogenicity Study
					SN [redacted]266	Peri- and Postnatal Development Study in Rats
					SN [redacted]281	One-Month Oral Study in Monkeys
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	OT [redacted]-11-10	Dermal Rat Study
					OT [redacted]-11-09	Intradermal Guinea Pig Study
					OT [redacted]-11-07	Dermal Rabbit Study
					OT [redacted]-11-08	Ocular Rabbit Study

NQ: Not Quantifiable, <[redacted]%
a: Assay data calculated on the [redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧　（続き）

ポサコナゾール原薬

被験物質：ポサコナゾール

Batch No.	Purity (%)[a]	Achiral HPLC Specified Impurities (%)			Study Number	Type of Study
PROPOSED SPECIFICATION:	[redacted]-	不純物C* + 不純物D* ≤[redacted]	不純物I* ≤[redacted]	不純物J* ≤[redacted]		
[redacted] (Continued)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]336	One- and Three-Month Immunotoxicology Study in Mice
					SN [redacted]337	One- and Three-Month Immunotoxicology Study in Mice
					SN [redacted]338	One- and Three-Month Immunotoxicology Study in Mice
					SN [redacted]283	Twelve-Month Neuropathology Study in Monkeys
					SN [redacted]029	Twelve-Month Neuropathology Study in Dogs
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]028	Mouse Carcinogenicity Study
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]123	One-Month Calcium Homeostasis Study in Rats
					SN [redacted]547	One-Month Adrenal Cortical Study in Rats
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]366	Dose Range Finding Oral Toxicity Study in the neonatal Rats
					SN [redacted]193	Three-month Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats
					SN [redacted]005	Three-month toxicity and toxicokinetics study in Rats
					SN [redacted]367	Two-week Dose Range Finding Oral Toxicity Study in Dogs
					SN [redacted]194	Nine-month Neurotoxicity Study in Dogs

ND: Not Detected, < [redacted] %; NQ: Not Quantifiable, < [redacted] %

a: Assay data calculated on the [redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧　（続き）

ポサコナゾール静注用溶液　　被験物質：ポサコナゾール

Batch No.	Assay (%)	Impurities (%)		Study Number	Type of Study
PROPOSED SPECIFICATION:	[redacted]-	Individual (maximum)	Total		
[redacted]	[redacted]	< [redacted]	< [redacted]	SN [redacted]110	One-month Intravenous Infusion Toxicity Study in Monkeys
				SN [redacted]007	Single-dose Local Tolerance Study in Rabbits
				SN [redacted]474	Single-dose Local Intravenous Tolerance Study in Rabbits
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-1062	Three-month Intravenous Toxicity Study in Dogs
				TT #[redacted]-1001	Three-month Intravenous Toxicity Study in Dogs
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-9018	Six-week Toxicity Intravenous Study in Dogs

NQ: Not Quantifiable, < [redacted]%

C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧　（続き）

ポサコナゾール静注用懸濁液　　被験物質：ポサコナゾール

Batch No.	Assay (%)	Impurities (%)		Study Number	Type of Study
TENTATIVE SPECIFICATION AT THAT TIME:[a]	[redacted]-	Individual (maximum)	Total		
		≤[redacted]	≤[redacted]		
[redacted]	[redacted]%	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]110	Single-Dose Intravenous Toxicity Study in Mice
				SN [redacted]109	Single-Dose Intravenous Toxicity Study in Rats
				SN [redacted]111	Single-Dose Intravenous Toxicity Study in Monkeys
				SN [redacted]033	One-month Intravenous Toxicity Study in Monkeys
				SN [redacted]034	One-month intravenous toxicity study in Rats
				SN [redacted]116	Intravenous Tolerance Study in Rabbits
				SN [redacted]115	Muscle Irritation Study in Rabbits
				SN [redacted]113	Subcutaneous Irritation Study in Rats
				SN [redacted]112	Pain-on-injection Study in Rats
				SN [redacted]114	Intra-arterial Tolerance Study in Rabbits
				SN [redacted]053	Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]421	Three-month Intravenous Toxicity Study in Rats
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]323	Seven-Day Intravenous Study in Rats
				SN [redacted]114	Bacterial Mutagenicity Study
				SN [redacted]115	Chromosome Aberration Study
[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]140	Mouse Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Study
[redacted] ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SN [redacted]308	Three-month Intravenous Toxicity Study in Monkeys
				SN [redacted]321	Bacterial Mutagenicity Study
				SN [redacted]322	Chromosome Aberration Study

ND: Not Detected, < [redacted] %; NQ: Not Quantifiable, < [redacted] %

a: Specification for a formulation which development of the intravenous suspension was discontinued development because of technical difficulties.

Confidential

2.6.7.5　単回投与毒性試験

被験物質：ポサコナゾール

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Mouse/ Crl:CD-1(ICR)	Oral (gavage) (0.4% [w/v] aqueous methylcellulose/ suspension)	0, 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 5000	0, 2000, 3500, 5000 mg/kg: 5M & 5F 250, 500, 1000, 1500 mg/kg: 5F 2500, 3000, 4000 mg/kg: 5M	M: 2000 F: 1500	M: 2500 F: 2000	Mortality occurred in the 2000 (1F), 2500 (1M), 3000 (2M), 3500 (3F) or 5000 (3M, 4F) mg/kg dose group. Possible target organ of toxicity identified this study were the lungs, based on necropsy finding of diffuse congestion (females at 2000, 3500 and 5000 mg/kg and males at 5000 mg/kg) and diffuse edema (females at 3500 and 5000 mg/kg and males at 5000 mg/kg).	SN [redacted]021
Mouse/ Crl:CD-1(ICR)	IV (saline or HPβCD/solution in HPβCD)[a]	0 (saline), 0 (HPβCD)[a], 15, 20, 22.5, 25, 30, 35, 40, 45, 50	0 (saline), 0 (HPβCD)[a], 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 mg/kg: 5M & 5F 15 mg/kg: 5F 22.5 mg/kg: 5M	M: 22.5 F: 15	M: 25 F: 20	Mortality occurred in the 20 (1F), 25 (2M, 3F), 30 (5M, 3F), 35 (4M, 4F), 40 (5M, 5F) , 45 (5M, 4F), or 50 (5M, 5F) mg/kg dose group. Possible target organs were the lung and liver based on diffuse congestion of the lung, (with or without diffuse edema) at doses ≥20 mg/kg and liver congestion in one to three mice/group at doses ≥ 35 mg/kg.	SN [redacted]022
Mouse Crl:CD-1(ICR)	IV (5% Dextrose or IV suspension)	0 (5% Dextrose), 0 (5% Dextrose), 11.5, 23, 34.7, 90	5M & 5F	90	>90	No mortality No effects on body weight or clinical observations	SN [redacted]110

M: Male, F: Female, IV: Intravenous
a: HPβCD: 40% (w/v) hydroxypropyl-β-cyclodextrin

C Confidential

2.6.7.5　単回投与毒性試験　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (0.4% [w/v] aqueous methylcellulose/ suspension)	0, 4000, 4500, 5000, 5000[a]	0, 5000 mg/kg: 5M & 5F 4000, 4500 mg/kg: 5F 5000 mg/kg:[a] 5M	M: >5000 F: <4000	M: >5000 F: 4000	Mortality occurred in the 4000 (1F), 4500 (2F), or 5000 (1M)[b] mg/kg dose group. Chromodacryorrhea (right eye) was noted for one rat in the 5000 mg/kg dose group. There was a mild decline in mean body weight gains for the 5000 mg/kg-dosed males compared to controls. Necropsy observations included diffuse edema of the lung, gaseous dilatation of the intestine, chromodacryorrhea, crusty material on the abdomen and/or nares, and/or perianal staining (yellow) in one or two rats each in the 4000, 4500 and 5000 mg/kg (62.5 mL/kg dose volume) dose groups.	SN [redacted]019
Rat/ Crl:CD(SD)	IV (saline or HPβCD/solution in HPβCD)[b]	0 (saline), 0 (HPβCD)[c], 20, 25, 27.5, 30, 35, 40, 45	5M & 5F	20	25	Mortality occurred in the 0(HPβCD) (1M), 25 (1M, 1F), 27.5 (1F), and all males and females in 30, 35, 40 and 45 mg/kg dose group. Clinical findings seen in rats dosed with 35, 40 or 45 mg/kg included red-tinged foam from the nose, hyperventilation, prostration and an irregular respiratory rate. A moderate reduction in mean body weight gain was observed in male rats at doses of 20, 25 and 27.5 mg/kg during Week 1. Body weight changes at doses ≥30 mg/kg were not assessed due to mortality. Possible target organs identified were lung and liver based on diffuse congestion and/or edema of the lung in one or two rats at doses of 25 and 27.5 mg/kg and in all rats at doses ≥30 mg/kg; congestion of the liver was seen in one rat each in the 27.5, 30 and 35 mg/kg dose groups and in three rats in the 45 mg/kg dose groups.	SN [redacted]020

M: Male, F: Female, IV: Intravenous
a: Due to the extent of expulsion or drooling of dosing suspension observed during the dosing procedure for the initial group of males given 5000 mg/kg (62.5 mL/kg), an additional group of five male rats was dosed with 5000 mg/kg (33.3 mL/kg) of posaconazole, a higher concentration and lower volume of the dosing suspension.
b: Death was attributed to aspiration of the test article.
c: HPβCD: 40% (w/v) hydroxypropyl-β-cyclodextrin

Confidential

2.6.7.5　単回投与毒性試験　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Rat/ Crl:CD(SD)	IV (5% Dextrose or IV suspension)	0 (5% Dextrose), 0 (5% Dextrose), 15, 30, 45, 90	5M & 5F	90	>90	No mortality No effects on body weight or clinical observations	SN [redacted]109
Dog/Beagle	Oral (gavage) (0.4% [w/v] aqueous methylcellulose/ suspension)	240, 480, 960, 2000	1M & 1F	2000	>2000	No mortality Clinical signs of toxicity at doses of 480 (females) 960 and/or 2000 mg/kg included emesis (food or red-streaked), loose stools (including green-colored or red-streaked), mucoid stools (including red-streaked), scant feces, absence of feces, black-colored stool, green drops in litterpan and/or hunched appearance. A dose proportional decline in body weight occurred in dogs administered 480, 960 and 2000 mg/kg of posaconazole during Week 1. Week 2 body weights were comparable to those at the end of Week 1. In addition, there were declines in mean food consumption values for dogs administered 480 (female only), 960 and 2000 mg/kg of posaconazole.	SN [redacted]023
Monkey/ Cynomolgus	IV (5% Dextrose or IV suspension)	23, 40, 60, 100	1M & 1F	100	>100	No mortality No effects on body weight or clinical observations	SN [redacted]111

M: Male, F: Female, IV: Intravenous

C Confidential

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ポサコナゾール

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day)	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	NOAEL	Study Number
Rat/ Crl:CD(SD)	IV (IV suspension bolus)	1 Month with 1-Month Postdose	M: 0 (Dextrose control), 0 (Placebo control), 4, 8, 12 F: 0 (Dextrose control), 0 (Placebo control), 2, 4, 8	M[a]: 10 or 15 F[a]: 10 or 15	• No mortality. No effects on clinical observations, food consumption, ophthalmoscopy, hematology, or coagulation parameters. • Increased body weights (7%) in females at 8 mg/kg/day. • Clinical Pathology: Increased cholesterol and increased urine calcium in high-dose males and females. Increased serum sodium, decreased serum potassium and chloride in mid- and high-dose males and females. • Organ Weights: Increased adrenal weights at all doses. Increased liver and renal weights in high-dose males and females. Increased splenic weights in mid- and high-dose males and high-dose females. Decreased uterine weights in high-dose females. • Adrenal: Minimal to moderate cortical cell vacuolation at all doses and enlargement in mid and high-dose males and in high-dose females. • Spleen: Enlargement in high-dose female. • Injection Site: Increased incidence/severity of perivascular mononuclear cell infiltrates at all doses.	Not determined	SN [redacted]034

M: Male, F: Female, IV: Intravenous
a: Five rats/sex/group in the dextrose and placebo controls and high-dose groups were retained for a one-month postdose period.

Confidential

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験　（続き）

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day)	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	NOAEL	Study Number
Rat/ Crl:CD(SD)	IV (IV suspension bolus)	1 Month with 1-Month Postdose	M: 0 (Dextrose control), 0 (Placebo control), 4, 8, 12 F: 0 (Dextrose control), 0 (Placebo control), 2, 4, 8	M[a]: 10 or 15 F[a]: 10 or 15	• Liver: Mild macrophage infiltrates and minimal to mild Kupffer cell hypertrophy in mid- and high-dose males and high-dose females. • Lungs: Minimal macrophage infiltrates in high-dose males and females. • Lymph nodes: vacuolated macrophages in the mesenteric lymph nodes of males at all doses. • All findings were reversible at the end of the postdose period except for injection site alterations, which were partially reversible. • At doses common to both males and females (4 and 8 mg/kg), plasma $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ in females were approximately 2-fold higher than in males on Days 0 and 26. Over the dose range evaluated, systemic exposure increased with dose. Tmax was generally between 1-8 hours after dosing. Systemic exposure to $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ on Day 26 was approximately 2.5-fold higher than exposure following a single dose.	Not determined	SN[redacted]034 (Continued)

M: Male, F: Female, IV: Intravenous
a: Five rats/sex/group in the dextrose and placebo controls and high-dose groups were retained for a one-month postdose period.

Confidential

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day)	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	NOAEL	Study Number
Dog/Beagle	Oral (gavage)	5 days with 4-day postdose period	0, 120, 160	M: 1 F: 1	• No mortality. • Emesis (food-like; drug-like and frothy and/or red-streaked; white, yellow or green-colored), mucoid stool (normal or abnormal in color, red-streaked), abnormally-colored stools and scant or no feces were observed. • Marked reductions in food consumption and slight reductions in body weights were noted. The slight reductions in body weights and fecal changes (scant or no feces present) correlated with the marked decreases in food consumption.	Not determined	SN [redacted]017
Monkey/ Cynomolgus	IV (IV suspension 1 hour infusion)	1 Month	0, 9, 9 (Itraconazole)	M: 3	• No mortality. No effects on clinical observations, body weight, hematology, coagulation, serum chemistry, organ weights • Reduced appetite • Mildly to moderately irritating at catheter tip in comparison to placebo control group. Moderate hemorrhage at administration site in one monkey. • Phospholipidosis in bone marrow, lymph nodes, thymus and spleen. • Unfiltered commercially available itraconazole solution at 9 mg/kg/day was less tolerable than posaconazole IV.	Not determined	SN [redacted]055

M: Male, F: Female, IV: Intravenous

Confidential

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day)	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	NOAEL	Study Number
Monkey/ Cynomolgus	IV (IV suspension, 1-hour infusion)	1 Month	0 (Dextrose control), 0 (Placebo control), 4, 8, 12	M: 4 F: 4	• No mortality. No effects on body weight, ophthalmoscopy, body temperature, indirect arterial blood pressure, heart rates, ECGs, hematology and urinalysis/urine chemistry parameters. • The 8 mg/kg dosed female had a reduced appetite, decreased activity, and slight tremors and was warm to touch during Week 3. The 12 mg/kg dosed female had a reduced appetite during Weeks 2 and 3. • Decreased food consumption at all doses. • Clinical pathology: Decreased serum phosphorus in 3/8 low-dose, 1/8 mid-dose and 3/8 high-dose monkeys during Week 4. Decreased serum calcium in 4/8 high-dose monkeys. During Week 4, 2- to 5-fold increased in fibrinogen and FDP secondary to administration site findings at all doses. • Organ weights: Increased adrenal, renal, hepatic and splenic weights at all doses. • Thymus: Small in 1/8 high-dose monkey and thymic mass in another 1/8 high-dose monkey. • Injection site: Thickening at all doses. Masses associated with inflamed tissue at all groups except for the dextrose control, placebo group males, and 4 mg/kg dose group females. Firmness associated with inflamed tissue in low dose group. Enlarged lymph nodes in 1/8 mid and 1/8 high-dose monkeys.	Not determined	SN [redacted]033

M: Male, F: Female, IV: Intravenous, ECGs: Electrocardiograms, FDP: Fibrin/fibrinogen degradation products

Confidential

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day)	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	NOAEL	Study Number
Monkey/ Cynomolgus	IV (IV suspension, 1-hour infusion)	1 Month	0 (Dextrose control), 0 (Placebo control), 4, 8, 12	M: 4 F: 4	• Administration site: Moderate to severe irritation characterized by perivascular fibrosis and chronic pyogranulomatous inflammation at all doses. Severe granulomatous lymphadenitis in 1/8 low-dose monkey. Vascular cellular infiltration of the right iliac lymph node in 1/8 mid-dose monkey. • Lymph nodes: Enlarged at 8 and 12 mg/kg/day. • Lungs: Pulmonary thrombi and thrombo-emboli seen at all posaconazole doses as well as in the placebo controls. Interstitial macrophage infiltrates at all posaconazole doses. Cellular infiltration of the pulmonary arterial vessel intima of small arteries and/or arterioles in low and mid-dose male monkeys. • Phospholipidosis (vacuolated cytoplasm) at all doses in one or more of the following tissues: bone marrow, GALT of small and large intestine, lung, lymph nodes, spleen, and thymus. • Liver: Hypertrophy of Kupffer cells and mononuclear cell infiltrates (peribiliary) at all doses; bile duct hypertrophy at 12 mg/kg/day. Single cell necrosis at 4 and 8 mg/kg/day. • Adrenal: Enlargement in 1/8 high-dose monkeys. Focal eosinophilia and diffuse hypertrophy in the zona fasciculata at 8 and 12 mg/kg/day. Single cell necrosis in zona reticularis and zona fasciculata and proteinaceous material at 12 mg/kg/day. Plasma concentrations of posaconazole confirmed the systemic exposure to posaconazole. The posaconazole plasma concentrations were sex-independent and increased in a dose-related manner. The majority of Tmax values were later than would be expected following a 1-hour infusion. Posaconazole accumulated following a daily intravenous infusion for 28 days; the individual accumulation ratios ranged from 0.506 to 5.60.	Not determined	SN[redacted]033 (Continued)

M: Male, F: Female, IV: Intravenous, GALT: Gut-associated lymphoid tissue

Confidential

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Rats

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial Age: 6 weeks
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Duration of Dosing: 28 to 30 days
Special Features: NA
NOAEL: Not determined

Duration of Postdose: 4 weeks[a]
Method of Administration: Oral (gavage)
Dosing volume: 5 mL/kg
Vehicle/Formulation: 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose

Study No. SN[redacted]074
Location in CTD: [資料4.2.3.2.1: SN[redacted]074]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:20[a]	F:20[a]	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20[a]	F:20[a]
Toxicokinetics										
Mean $AUC_{2\text{-}24\ hr}$ (µg·hr/mL)[b]										
Day 1	NC	NC	25.2	33.3	74.0	68.1	73.9	69.1	62.0	95.9
Day 30	NC	NC	26.8	40.7	54.8	120.0	68.4	137.0 (n=4)	92.1	134.0 (n=4)
Range of Posaconazole Plasma Concentrations (µg/mL)										
Day 30										
48 hr post-dose	BLQ	BLQ	NA	NA	NA	NA	NA	NA	BLQ-1.49	1.37-2.41 (n=3)
72 hr post-dose	BLQ	BLQ	NA	NA	NA	NA	NA	NA	BLQ	0.61-1.12 (n=3)
120 hr post-dose	BLQ	BLQ	NA	NA	NA	NA	NA	NA	BLQ	BLQ (n=3)
Week 9	BLQ	BLQ	NA	NA	NA	NA	NA	NA	BLQ	BLQ (n=3)

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, BLQ: below the limit of quantification of the assay (0.5 µg/mL), NC: Not able to be calculated
a: Ten toxicity study rats/sex/group from the control and high-dose male groups were retained for a four-week postdose period. Due to mortality in the high-dose females during the dosing period, only five females in the high-dose group were retained for the postdose period.
b: Each male or female value is the mean of the data for five rats unless otherwise indicated.

C Confidential

2.6.7.7.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No.** SN [redacted]074 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:20[a]	F:20[a]	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20[a]	F:20[a]
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0/20	3/20[b]	1/10[b]	1/10[b]	0/10	3/10[c]	0/10	1/10[b]	0/20	9/20[d]
Body Weight[e]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption[f] (%)										
Week 4	-	18.1 g	-	+7	-	-19[g]*	-	-3	-	-3
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations										
Scant feces	-	0/20	-	0/10	-	3/10*	-	0/10	-	0/20
No feces	-	0/20	-	0/10	-	1/10*	-	0/10	-	0/20
Coolness to touch	-	0/20	-	0/10	-	4/10*	-	0/10	-	6/20*
Chromorhinorrhea	1/20	0/20	0/10	0/10	0/10	3/10*	0/10	0/10	0/20	0/20
Urogenital staining	-	0/20	-	0/10	-	2/10*	-	0/10	-	3/20*
Mucoid stool	0/20	-	0/10	-	1/10*	-	1/10*	-	0/20	-
Prostration[h]	-	0/20	-	0/10	-	0/10	-	0/10	-	3/20*
Labored breathing	-	0/20	-	0/10	-	0/10	-	0/10	-	2/20*
Moribund[h]	-	0/20	-	0/10	-	0/10	-	0/10	-	2/20*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Ten toxicity study rats/sex/group from the control and high-dose male groups were retained for a four-week postdose period. Due to mortality in the high-dose females during the dosing period, only five females in the high-dose group were retained for the postdose period.

b: The deaths were attributed to dosing and/or bleeding accidents.

c: Two of three deaths were related to the administration. One of three deaths was attributed to dosing and/or bleeding accidents.

d: Five of nine deaths were related to the administration. Four of the nine deaths were attributed to dosing and/or bleeding accidents.

e: Individual body weight loss was observed primarily in the 45 mg/kg-dosed females.

f: At end of dosing period. For controls, group means are shown. Food consumption is in g/day. For dose groups, percent differences from controls are shown.

g: Dunnett's test; $p \leq 0.05$; statistically different from control.

h: Occurred only in rats that died or were sacrificed.

C Confidential

2.6.7.7.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No.** SN [redacted]074 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:20[a]	F:20[a]	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20[a]	F:20[a]
Hematology (Week 4)										
Erythrocyte count (10^6/mm^3)	7.29	6.97	7.42	7.50	6.44*	6.53*	6.60[b]*	6.45*	6.97*	6.49*
Hemoglobin (g/dL)	-	14.78	-	15.74[c]	-	14.11*	-	14.20*	-	14.25*
Reticulocytes (%)	2.15	1.91	2.13	2.20	3.49*	4.20*	3.72*	5.04[b]*	3.37[b]*	4.29[b]*
Mean Corpuscular Volume (μm^3)	56.4	57.2	57.4	57.4	60.2[d]*	60.4[c]*	59.0[e]*	61.9*	59.6[d]*	60.9[b]*
Mean Corpuscular Hemoglobin (pg)	20.4	-	21.1	-	22.0[d]*	-	21.7[d]*	-	21.7[d]*	-
Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (g/dL)	-	37.17	-	36.59	-	35.86[e]*	-	35.80[e]*	-	36.13
Serum Chemistry (Week 4)										
Total protein (g/dL)	7.09	7.29	6.83	7.04	6.61[e]*	6.40[d]*	6.50[d]*	6.51[d]*	6.61[e]*	6.44[d]*
Cholesterol (mg/dL)	60.4	55.5	71.6	66.3	81.5[d]*	90.4[d]*	77.8[e]*	91.4[d]*	86.5[d]*	92.6[d]*
Triglyceride (mg/dL)	-	116.7	-	56.7[c]*	-	65.3[c]*	-	55.0[b]*	-	43.5[b]*
Potassium (mEq/L)	5.70	5.76	5.63	4.94[e]*	5.10[e]*	4.83[d]*	4.57[d]*	4.76[d]*	4.92[d]*	4.75[d]*
Chloride (mEq/L)	105.0	107.1	103.7	103.1[d]*	99.8[d]*	100.1[d]*	98.9[d]*	98.4[d]*	100.5[d]*	99.9[d]*
Sodium (mEq/L)	-	143.1	-	145.5	-	145.1	-	144.8	-	146.2[e]*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related

a: Ten toxicity study rats/sex/group from the control and high-dose male groups were retained for a four-week postdose period. Due to mortality in the high-dose females during the dosing period, only five females in the high-dose group were retained for the postdose period.

b: Satterthwaite's test; $p < 0.01$; statistically different from control.

c: Satterthwaite's test; $p < 0.05$; statistically different from control.

d: Dunnett's test; $p < 0.01$; statistically different from control.

e: Dunnett's test; $p < 0.05$; statistically different from control.

Confidential

2.6.7.7.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Rats　**Study No.** SN [redacted]074 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:20[a]	F:20[a]	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20[a]	F:20[a]
Urinalysis/Urine Chemistry (Week 4)										
Volume (mL/kg/24 hr)	53.95	60.65	48.58	81.79	85.47[c]*	110.84[d]*	56.75	129.47[c]*	76.04*	107.90[d]*
Osmolality (mOs/kg)	1450.6	1616.8	1437.2	1242.1	931.8[c]*	941.4[c]*	1274.3	737.4[c]*	1022.0[c]*	829.7[c]*
Calcium (mg/kg/24 hr)	0.9828	4.3529	1.5609	9.0702	6.7220[e]*	14.1618[c]*	5.9676[e]*	14.7977[c]*	6.4926[e]*	12.9339[c]*
Organ Weights[b] (%) (Week 5)										
Liver	10.60 g	5.90 g	-3	+11	+13	+39[c]*	+14[d]*	+44[c]*	+6	+34[c]*
Adrenal glands	0.067 g	0.072 g	+31[d]	+42	+106[c]*	+119[c]*	+90[c]*	+94[c]*	+96[c]*	+96[c]*
Spleen	0.80 g	0.50 g	0	+10	+30[d]*	+54[e]*	+30[d]*	+78[f]*	+30[d]*	+64[e]*
Lungs	-	1.06 g	-	+0.9	-	+21	-	+36[c]*	-	+21
Kidneys	2.73 g	1.61 g	+5	+6	+20[c]*	+20[d]*	+21[c]*	+28[c]*	+17[c]*	+38[c]*
Heart	1.19 g	0.79 g	+8	+4	+17[c]*	+10	+20[c]*	+22[d]*	+9	+22[d]*
Salivary glands	-	0.443 g	-	+10	-	+14	-	+23[c]*	-	+19[d]*
Ovaries	NA	0.104 g	NA	+13	NA	+31[d]*	NA	+32[c]*	NA	+32[c]*
Uterus	NA	0.54 g	NA	-9	NA	-24[d]	NA	-30[d]*	NA	-30[c]*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings, NA: Not applicable

a: Ten toxicity study rats/sex/group from the control and high-dose male groups were retained for a four-week postdose period. Due to mortality in the high-dose females during the dosing period, only five females in the high-dose group were retained for the postdose period.

b: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences are shown for the absolute organ weights.

c: Dunnett's test; $p < 0.01$; statistically different from control.

d: Dunnett's test; $p < 0.05$; statistically different from control.

e: Satterthwaite's test; $p < 0.01$; statistically different from control.

f: Satterthwaite's test; $p < 0.05$; statistically different from control.

Confidential

2.6.7.7.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No.** SN [redacted]074 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:20[a]	F:20[a]	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20[a]	F:20[a]
Gross Pathology (Week 5)										
Adrenal Glands										
-mild enlargement	-	0/7	-	0/9	-	4/7*	-	5/9*	-	6/6*
Histopathology-Scheduled Sacrifices (through Week 5)										
Liver										
-vacuolation, Kupffer's cells										
minimal	0/10	0/10	0/10	0/10	5/10*	3/10*	6/10*	5/10*	7/10*	2/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10*	3/10*	0/10	2/10*	2/10*	7/15*
moderate	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10*	0/10	3/10*	0/10	6/15*
-vacuolation, microvesiculation										
minimal	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10*	0/10	2/10*	2/10*	2/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10*	0/10	2/10*	0/10	6/15*
-single cell necrosis										
minimal	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10	1/10*	0/10	2/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/15*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Ten toxicity study rats/sex/group from the control and high-dose male groups were retained for a four-week postdose period. Due to mortality in the high-dose females during the dosing period, only five females in the high-dose group were retained for the postdose period.

Confidential

2.6.7.7.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No.** SN [redacted]074 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:20[a]	F:20[a]	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20[a]	F:20[a]
Adrenal Cortex										
-degeneration, vacuolar										
minimal	0/10	0/10	5/10*	7/10*	0/10	2/10*	2/10*	3/10*	0/10	6/15*
mild	0/10	0/10	5/10*	0/10	6/10*	4/10*	3/10*	2/10*	4/10*	6/15*
moderate	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10*	2/10*	5/10*	5/10*	6/10*	1/15*
-hypertrophy, diffuse										
minimal	0/10	0/10	3/10*	8/10*	1/10*	1/10*	2/10*	1/10*	2/10*	2/15*
mild	0/10	0/10	0/10	1/10*	9/10*	8/10*	8/10*	9/10*	8/10*	9/15*
-mononuclear cell infiltrate										
minimal	0/10	0/10	2/10*	0/10	3/10*	0/10	4/10*	3/10*	1/10*	3/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	5/10*	4/10*	5/10*	6/10*	7/10*	3/15*
moderate	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10*	1/10*	0/10	0/10	1/10*	0/15
-single cell necrosis										
minimal	0/10	0/10	1/10*	0/10	2/10*	0/10	1/10*	0/10	3/10*	2/15*
Mandibular Lymph Nodes										
-vacuolated histiocytes/germinal centers										
minimal	0/10	0/10	0/10	0/10	7/10*	3/10*	3/10*	6/10*	8/10*	3/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10*	1/10*	3/10*	0/10	1/10*	0/15
-vacuolated histiocytes/sinuses										
minimal	0/10	0/10	2/10*	0/10	1/10*	2/10*	1/10*	0/10	2/10*	3/15*
mild	0/10	0/10	0/10	1/10*	4/10*	1/10*	0/10	1/10*	2/10*	7/15*
moderate	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10*	0/10	4/10*	0/10	1/15*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Ten toxicity study rats/sex/group from the control and high-dose male groups were retained for a four-week postdose period. Due to mortality in the high-dose females during the dosing period, only five females in the high-dose group were retained for the postdose period.

C Confidential

2.6.7.7.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No.** SN [redacted]074 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:20[a]	F:20[a]	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20[a]	F:20[a]
Thymus										
-vacuolated histiocytes/medulla										
minimal	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10*	4/10*	0/10	4/10*	6/10*	3/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10*	6/10*	1/10*	4/10*	0/10	10/15*
moderate	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10*	0/10	0/15
-vacuolated histiocytes/cortex										
minimal	0/10	0/10	2/10*	3/10*	9/10*	4/10*	4/10*	6/10*	4/10*	5/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10*	2/10*	4/10*	2/10*	9/15*
Spleen										
-vacuolated histiocytes/red pulp										
minimal	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10	1/10*	2/10*	1/10*	1/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	8/10*	4/10*	2/10*	5/10*	4/10*	6/15*
moderate	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10*	0/10	1/10*	0/10	7/15*
severe	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10	0/10
-vacuolated histiocytes/white pulp										
minimal	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10*	2/10*	1/10*	4/10*	0/10	6/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	3/10*	0/10	2/10*	1/10*	2/15*
moderate	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10	0/15
Mesenteric Lymph Nodes										
-vacuolated histiocytes/sinuses										
minimal	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	3/10*	1/10*	0/10	5/10*	2/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10*	2/10*	2/10*	8/10*	1/10*	11/15*
moderate	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	3/10*	0/10	0/10	0/10	2/15*
severe	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10	0/15

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Ten toxicity study rats/sex/group from the control and high-dose male groups were retained for a four-week postdose period. Due to mortality in the high-dose females during the dosing period, only five females in the high-dose group were retained for the postdose period.

Confidential

2.6.7.7.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No.** SN [redacted]074 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:20[a]	F:20[a]	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20[a]	F:20[a]
-vacuolated histiocytes/germinal center										
minimal	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	5/10*	6/10*	1/10*	1/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/15*
moderate	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/15*
Lungs										
-foam cells										
minimal	0/10	0/10	7/10*	6/10*	5/10*	1/10*	8/10*	2/10*	8/10*	3/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	5/10*	8/10*	2/10*	8/10*	2/10*	8/15*
moderate	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/15*
-vacuolated histiocytes/bronchi-associated lymph tissue										
minimal	0/10	1/10	2/10*	7/10*	5/10*	4/10*	4/10*	9/10*	10/10*	5/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10*	1/10*	0/10	0/10	0/10	0/15
Kidneys										
-vacuolation/cortex										
minimal	0/10	0/10	0/10	0/10	7/10*	2/10*	6/10*	4/10*	6/10*	8/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10*	6/10*	1/10*	5/10*	2/10*	3/15*
Salivary Gland – Mandibular										
-vacuolation										
minimal	3/10	7/10	4/10*	5/10*	6/10*	3/10*	6/10*	4/10*	4/10*	8/15*
mild	1/10	1/10	0/10	4/10*	3/10*	5/10*	2/10*	5/10*	6/10*	2/15*
moderate	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/15

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Ten toxicity study rats/sex/group from the control and high-dose male groups were retained for a four-week postdose period. Due to mortality in the high-dose females during the dosing period, only five females in the high-dose group were retained for the postdose period.

Confidential

2.6.7.7.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No.** SN [redacted]074 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:20[a]	F:20[a]	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20[a]	F:20[a]
Jejunum										
-vacuolated histiocytes/Peyer's patches										
minimal	0/10	0/10	0/10	1/10*	1/10*	0/10	0/10	2/10*	2/10*	2/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10*	4/10*	5/10*	3/10*	3/10*	4/15*
moderate	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	1/10*	0/10	1/10*	1/10*	0/15
Ileum										
-vacuolated histiocytes/Peyer's patches										
minimal	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10*	5/10*	3/10*	3/10*	3/10*	2/15*
mild	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10*	3/10*	1/10*	2/10*	4/10*	4/15*
moderate	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	1/10*	0/10	3/10*	0/10	2/15*
Heart										
-myocarditis										
minimal	1/10	1/10	0/10	0/10	1/10*	3/10*	5/10*	2/10*	3/10*	4/15*
mild	2/10	0/10	2/10*	1/10*	4/10*	1/10*	3/10*	1/10*	5/10*	0/15
moderate	0/10	0/10	1/10*	0/10	1/10*	0/10	2/10*	0/10	0/10	0/15
Ovaries										
-stromal hyperplasia	NA		NA		NA		NA		NA	
minimal		3/10		9/10*		1/10*		2/10*		1/15*
mild		0/10		0/10		8/10*		7/10*		8/15*
moderate		0/10		0/10		1/10*		1/10*		1/15*
Uterus	NA		NA		NA		NA		NA	
-myometrial atrophy										
mild		0/10		0/10		4/10*		0/10		7/15*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: Ten toxicity study rats/sex/group from the control and high-dose male groups were retained for a four-week postdose period. Due to mortality in the high-dose females during the dosing period, only five females in the high-dose group were retained for the postdose period.

Confidential

2.6.7.7.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No.** SN [redacted]074 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:20[a]	F:20[a]	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20[a]	F:20[a]
Vagina	NA		NA		NA		NA		NA	
-proestrus		4/10		3/10*		2/10*		1/10*		0/15
-metestrus I		1/10		3/10*		0/10		0/10		0/15
-metestrus II		4/10		4/10*		4/10*		5/10*		8/15*
-epithelial atrophy		0/10		0/10		1/10*		0/10		4/15*
-epithelial mucification		0/10		0/10		2/10*		4/10*		2/15*
Ultrastructural Pathology										
Liver	NA		NA	NA	NA	NA	NA		NA	NA
-vacuolation, Kupffer's cell										
severe		0/3						3/3*		
-vacuolation, hepatocytes										
minimal		0/3						1/3*		
mild		0/3						1/3*		

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: Ten toxicity study rats/sex/group from the control and high-dose male groups were retained for a four-week postdose period. Due to mortality in the high-dose females during the dosing period, only five females in the high-dose group were retained for the postdose period.

Confidential

2.6.7.7.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No.** SN [redacted]074 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		180	
Number of Animals[a]	M:10	F:10	M:10	F:5
Postdose Evaluation[b]				
Noteworthy Findings				
Body Weight	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-
Mean corpuscular volume (μm^3)	52.1	55.8	55.3[c]*	58.6*
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	19.7	-	20.6[c]*	-
Serum Chemistry	-	-	-	-
Urinalysis/Urine Chemistry	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-
Histopathology[b] **(Week +5)**				
Adrenal Cortex				
-degeneration/vacuolation				
minimal	0/10	0/10	0/10	1/5*
mild	0/10	0/10	0/10	3/5*
-atrophy, zona reticularis/diffuse				
minimal	0/10	0/10	2/10*	2/5*
mild	0/10	0/10	1/10*	1/5*
-vacuolation				
minimal	1/10	0/10	4/10*	0/5
mild	2/10	0/10	6/10*	0/5

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined

a: Ten toxicity study rats/sex/group from the control and high-dose male groups were retained for a four-week postdose period. Due to mortality in the high-dose females during the dosing period, only five females in the high-dose group were retained for the postdose period.

b: Postdose sacrifice (Week +5) 180 mg/kg/day dose group only (10 males, 5 females)

c: Dunnett's test; $p < 0.01$; statistically different from control.

Confidential

2.6.7.7.1　ラットの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Rats　**Study No.** SN [redacted]074 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		180	
Number of Animals[a]	M:10	F:10	M:10	F:5
Mesenteric Lymph Nodes				
-vacuolated histiocytes/sinuses				
minimal	1/10	1/10	3/10*	3/5*
Lungs				
-foam cells				
minimal	3/10	2/10	2/10*	3/5*
mild	0/10	0/10	0/10	2/5*
-vacuolated histiocytes/bronchi-associated lymph tissue				
minimal	0/10	0/10	2/10*	0/5
Thymus				
-vacuolated histiocytes/medulla				
minimal	0/10	0/10	0/10	1/5*
-vacuolated histiocytes/cortex				
minimal	0/10	0/10	1/10*	1/5*
mild	0/10	0/10	0/10	2/5*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Ten toxicity study rats/sex/group from the control and high-dose male groups were retained for a four-week postdose period. Due to mortality in the high-dose females during the dosing period, only five females in the high-dose group were retained for the postdose period.

Confidential

2.6.7.7.2　ラットの6ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial Age: 6 weeks
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Duration of Dosing: 182 to 187 days
Special Features: NA
NOAEL: Not determined

Duration of Postdose: 8 weeks
Method of Administration: Oral (gavage)
Dosing volume: 5 mL/kg
Vehicle/Formulation: 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose

Study No. SN[redacted]076
Location in CTD: [資料4.2.3.2.2: SN[redacted]076]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		45	
Number of Animals	M:25[a]	F:25[a]	M:15	F:15	M:15	F:15	M:25[a]	F:25[a]
Number of Plasma Analysis Animals	M:6	F:6	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Toxicokinetics								
Day 1								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)	NC	NC	4.51	6.95	22.1	18.9	50.4	57.9
C_{max} (μg/mL)	BLQ	BLQ	0.70	0.74	1.42	1.47	3.09	3.52
T_{max} (hr)	NC	NC	4	8	6	6	8	6
Day 177								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)	NC	NC	12.2	30.4	31.5	57.0	59.2	132
C_{max} (μg/mL)	BLQ	BLQ	0.87	1.59	2.01	2.71	4.45	9.11
T_{max} (hr)	NC	NC	4	12	4	4	6	8
R (Accumulation Factor)	NA	NA	2.71	4.37	1.43	3.01	1.17	2.28
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	1[b]	0	1[b]	0	1[b]	1[b]	6[c]

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, BLQ: below the limit of quantitation of the assay (0.5 μg/mL), NC: Not able to be calculated
a: Ten randomly-selected rats/sex were retained for an eight-week recovery postdose period.
b: The deaths were attributed to dosing and/or bleeding accidents.
c: Three of six deaths were presumed related to the administration. Remaining deaths were attributed to dosing and/or bleeding accidents.

Confidential

2.6.7.7.2　ラットの6ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No.** SN [redacted]076 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		45	
Number of Animals	M:25[a]	F:25[a]	M:15	F:15	M:15	F:15	M:25[a]	F:25[a]
Body Weight[b] (%)	583.5 g	327.3 g	+3	-2	+0.6[c]*	-8[c,d]*	-2[c]*	-6[c]*
Food Consumption[b] (%)	23.7 g	17.7 g	+5	-4	+4[e]*	-3[e]*	+11[d,e]*	-3[e]*
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Scant feces	0/25	0/25	0/15	0/15	1/15*	0/15	1/25*	5/25*
No feces	-	0/25	-	0/15	-	0/15	-	1/25*
Urogenital staining	0/25	0/25	0/15	0/15	1/15*	0/15	0/25	3/25*
Coolness to touch	0/25	0/25	0/15	0/15	1/15*	0/15	0/25	1/25*
Hematology (Week 4)								
Mean corpuscular volume (μm^3)	56.4	56.9	56.9	57.3	57.1	58.2*	58.5[d]*	57.8
Reticulocytes (%)	2.94	2.49	3.08	2.68	3.35	2.84	4.07*	3.08[d]*
Hematology (Week 12)								
Red blood cell count (10^6)	8.89	8.07	8.33[d]*	8.05	8.40[d]*	7.70	8.16[f]*	7.47[d]*
Mean corpuscular volume (μm^3)	49.7	53.0	51.7[d]*	53.0	51.6[d]*	54.1*	53.7[f]*	56.0[g]*
Reticulocytes (%)	2.28	2.18	2.57	2.55	2.98	2.62	3.17*	3.56[g]*
Hematology (Week 26)								
Mean corpuscular volume (μm^3)	49.6	53.9	51.7[d]*	54.9	52.2[f]*	55.4*	53.4[f]*	56.7[f]*
Reticulocytes (%)	-	2.10	-	2.26	-	2.16	-	3.21[g]*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined

a: Ten randomly-selected rats/sex were retained for an eight-week recovery postdose period.

b: At end of dosing period. For controls, group means are shown. Food consumption is in g/day. For dose groups, percent differences from controls are shown.

c: Test article-related body weight loss occurred in one male and one female in the 15 mg/kg/day group and in two males and one female in the 45 mg/kg/day group.

d: Dunnett's test; $p < 0.05$; statistically different from control.

e: Test article-related reductions in food consumption occurred in one male and one female in the 15 mg/kg/day group and in two males and one female in the 45 mg/kg/day group.

f: Dunnett's test; $p < 0.01$; statistically different from control.

g: Satterthwaite's test; $p<0.05$ in comparison to control group.

Confidential

2.6.7.7.2　ラットの6ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No.** SN [redacted]076 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		45	
Number of Animals	M:25[a]	F:25[a]	M:15	F:15	M:15	F:15	M:25[a]	F:25[a]
Serum Chemistry (Week 4)								
Potassium (mEq/L)	5.94	5.66	5.90	5.53	5.56	4.90[b]*	5.38*	4.45[b]*
Chloride (mEq/L)	105.7	107.1	106.3	105.3	104.0	104.1[c]*	102.5[b]*	103.0[b]*
Cholesterol (mg/dL)	60.7	58.2	63.3	68.7[c]*	68.3	65.4	77.8[b]*	80.2[b]*
Triglycerides (mg/dL)	-	120.7	-	136.4	-	102.9	-	53.4[b]*
Serum Chemistry (Week 12)								
Potassium (mEq/L)	6.30	5.41	5.61[c]*	5.22	5.19[b]*	4.46[b]*	4.34[b]*	4.08[b]*
Chloride (mEq/L)	105.5	107.7	106.1	106.8	103.5	102.1[b]*	100.8[b]*	100.0[b]*
Cholesterol (mg/dL)	59.0	60.0	62.8	68.2	65.3	64.4	71.6*	86.1[b]*
Triglycerides (mg/dL)	-	142.0	-	151.5	-	66.4[c]*	-	70.3*
Serum Chemistry (Week 26)								
Potassium (mEq/L)	6.14	5.40	5.33[b]*	4.79[c]*	5.24[b]*	4.08[b]*	4.76[b]*	4.06[b]*
Chloride (mEq/L)	106.3	107.5	105.6	104.3	104.0	99.8[b]*	101.1[b]*	97.5[b]*
Cholesterol (mg/dL)	49.8	61.1	61.0[d]	81.5[b]*	65.0	77.4[c]*	69.9[e]*	98.8[b]*
Triglycerides (mg/dL)	-	237.2	-	208.5	-	74.0*	-	72.9*
Urinalysis/Urine Chemistry (Week 4)								
Volume (mL/kg/24 hr)	-	55.77	-	55.67	-	77.71*	-	86.27[c]*
Osmolality (mOs/kg)	-	1513.7	-	1548.1	-	1141.0[c]*	-	1004.3[b]*
Calcium (mg/kg/24 hr)	1.4935	3.5287	1.3325	5.0177*	2.0147	9.6922[e]*	5.6673[e]*	9.3914[e]*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings
a: Ten randomly-selected rats/sex were retained for an eight-week recovery postdose period.
b: Dunnett's test; $p < 0.01$; statistically different from control.
c: Dunnett's test; $p < 0.05$; statistically different from control.
d: Satterthwaite's test; $p < 0.05$; statistically different from control.
e: Satterthwaite's test; $p < 0.01$; statistically different from control.

C Confidential

2.6.7.7.2　ラットの6ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No.** SN [redacted]076 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		45	
Number of Animals	M:25[a]	F:25[a]	M:15	F:15	M:15	F:15	M:25[a]	F:25[a]
Urinalysis/Urine Chemistry (Week 12)								
Volume (mL/kg/24 hr)	35.37	55.70	31.79	64.82	38.90	95.93[b]*	58.98[c]*	108.93[c]*
Osmolality (mOs/kg)	1806.3	1541.2	1744.1	1305.4	1707.2	951.2[c]*	1112.9[c]*	769.9[c]*
Calcium (mg/kg/24 hr)	1.4044	6.8492	2.0631	10.7253*	2.8382[c]*	13.9738[b]*	7.6145[c]*	12.3988*
Phosphorus (g/kg/24 hr)	0.0501	-	0.0504	-	0.0644[b]*	-	0.0622*	-
pH (average)	8.5	8.2	8.3	8.2	8.0*	7.5*	8.0*	7.8
Urinalysis/Urine Chemistry (Week 26)								
Volume (mL/kg/24 hr)	33.79	56.49	30.79	78.28*	39.19	108.60[c]*	59.97[c]*	93.48[b]*
Osmolality (mOs/kg)	1465.0	1273.1	1522.4	940.6[c]*	1285.0	709.9[c]*	930.5[c]*	757.6[c]*
Calcium (mg/kg/24 hr)	1.0469	10.2838	2.8370[d]*	12.2521*	4.4377[e]*	14.8583*	7.7096[e]*	13.6674*
Phosphorus (g/kg/24 hr)	0.0339	-	0.0361	-	0.0438[b]*	-	0.0498[c]*	-
pH (average)	8.3	8.1	8.0	7.3	7.6*	7.2*	7.5*	6.9*
Organ Weights[f] (%) (Week 27)								
Adrenal Gland	0.057 g	0.065 g	+14	+29[e]*	+25[e]*	+62[e]*	+42[e]*	+108[e]*
Kidneys	3.27 g	2.02 g	+5	+13	+15[e]*	+23[e]*	+28[e]*	+40[e]*
Heart	1.48 g	1.03 g	+7	+4	+12[b]*	+8	+22[e]*	+17[e]*
Spleen	0.83 g	0.56 g	+11	+7	+12	+20[b]*	+28[e]*	+36[e]*
Liver	12.88 g	7.82 g	+7	-1	+5	+0.5	+17[e]*	+18[e]*
Lungs	1.71 g	1.23 g	+2	+7	+8	+18	+20[e]*	+62[e]*
Ovaries	NA	0.099 g	NA	+7	NA	+10	NA	+51[b]*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings, NA: Not applicable
a: Ten randomly-selected rats/sex were retained for an eight-week recovery postdose period.
b: Dunnett's test; $p < 0.05$; statistically different from control.
c: Dunnett's test; $p < 0.01$; statistically different from control.
d: Satterthwaite's test; $p < 0.05$; statistically different from control.
e: Satterthwaite's test; $p < 0.01$; statistically different from control.
f: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences are shown for the absolute organ weights.

Confidential

2.6.7.7.2　ラットの6ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No.** SN [redacted]076 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		45	
Number of Animals	M:25[a]	F:25[a]	M:15	F:15	M:15	F:15	M:25[a]	F:25[a]
Gross Pathology (through Week 27)								
Adrenal Gland								
-enlarged	-	0/15	-	0/15	-	7/15*	-	9/15*
Lungs								
-discoloration, focal (tan/gray/white)	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15	1/15*	4/15*
-discoloration, pale (multiple, diffuse)	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	4/15*	3/15*	3/15*
Histopathology (through Week 27)								
Adrenal Cortex (Zona Reticularis)								
-vacuolation, diffuse								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	4/15*	4/15*	5/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	7/15*	1/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related
a: Ten randomly-selected rats/sex were retained for an eight-week recovery postdose period.

Confidential

2.6.7.7.2　ラットの6ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No.** SN [redacted]076 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		45	
Number of Animals	M:25[a]	F:25[a]	M:15	F:15	M:15	F:15	M:25[a]	F:25[a]
Adrenal Cortex (Zona Fasciculata)								
-vacuolation, diffuse								
minimal	3/15	0/15	7/15*	3/15*	10/15*	5/15*	6/15*	9/15*
mild	1/15	0/15	6/15*	0/15	5/15*	4/15*	6/15*	6/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15
-hypertrophy								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	4/15*	2/15*	5/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15*	3/15*	3/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*
-focal sinusoidal ectasia								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	1/15*	0/15
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	1/15*
-necrosis, single cell								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*
Liver								
-vacuolation of Kupffer cells								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	4/15*	3/15*	1/15*	5/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15*	1/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	4/15*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related
a: Ten randomly-selected rats/sex were retained for an eight-week recovery postdose period.

Confidential

2.6.7.7.2　ラットの6ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No.** SN [redacted]076 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		45	
Number of Animals	M:25[a]	F:25[a]	M:15	F:15	M:15	F:15	M:25[a]	F:25[a]
Lungs								
-foamy alveolar macrophages (multifocal)								
minimal	3/15	1/15	0/15	3/15*	4/15*	4/15*	3/15*	3/15*
mild	0/15	0/15	0/15	1/15*	4/15*	5/15*	4/15*	1/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	4/15*	9/15*
severe	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*
Kidneys								
-tubular basophilia								
minimal	5/15	2/15	7/15*	3/15*	10/15*	6/15*	9/15*	8/15*
mild	2/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15*	2/15*
-tubular single cell necrosis								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15	1/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*
Mandibular Lymph Nodes								
- foamy histiocytes								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	1/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15
Mesenteric Lymph Node								
-foamy histiocytes								
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related
a: Ten randomly-selected rats/sex were retained for an eight-week recovery postdose period.

Confidential

2.6.7.7.2　ラットの6ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No.** SN [redacted]076 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		45	
Number of Animals	M:25[a]	F:25[a]	M:15	F:15	M:15	F:15	M:25[a]	F:25[a]
Spleen								
-foamy histiocytes								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*
Ovaries								
-interstitial cell hypertrophy/hyperplasia	NA		NA		NA		NA	
minimal		1/15		3/15*		4/15*		1/15*
mild		0/15		0/15		8/15*		10/15*
moderate		0/15		0/15		0/15		4/15*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Ten randomly-selected rats/sex were retained for an eight-week recovery postdose period.

C Confidential

2.6.7.7.2　ラットの6ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No.** SN [redacted]076 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		45	
Number of Animals	M:25[a]	F:25[a]	M:25[a]	F:25[a]
POSTDOSE EVALUATION				
Number Evaluated	10	10	10	10
Clinical Observations	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-
Urine Chemistry/Urinalysis	-	-	-	-
Organ Weights[b] (Week+9) (%)				
Heart	1.54 g	1.05 g	+8[c]*	+11[d]*
Kidneys	-	2.00 g	-	+21[d]*
Liver	-	7.57 g	-	+11[d]*
Lungs (plus bronchi)	-	1.21 g	-	+41[e]*
Gross Pathology (through Week+9)[f]				
Lungs (plus bronchi)				
-discoloration, focal (tan/gray/white)	0/10	0/10	2/10*	3/10*
-discoloration, pale	0/10	0/10	2/10*	6/10*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined
a: Ten randomly-selected rats/sex were retained for an eight-week recovery postdose period.
b: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences are shown for the absolute organ weights.
c: Dunnett's test; $p < 0.05$; statistically different from control.
d: Dunnett's test; $p < 0.01$; statistically different from control.
e: Satterthwaite's test; $p < 0.05$; statistically different from control.
f: Results include the rat that died during Week+8. Cause of death was axillary hemorrhage associated with jugular venipuncture.

Confidential

2.6.7.7.2　ラットの6ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No.** SN [redacted]076 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		45	
Number of Animals	M:25[a]	F:25[a]	M:25[a]	F:25[a]
Histopathology (through Week+9)[b]				
Adrenal Cortex (Zona Reticularis)				
-increased amount of pigment				
minimal	0/10	0/10	0/10	1/10*
mild	0/10	0/10	1/10*	1/10*
Adrenal Cortex (Zona Fasciculata)				
-focal sinusoidal ectasia				
mild	0/10	0/10	0/10	2/10*
Lungs				
-foamy alveolar macrophages (multifocal)				
minimal	1/10	1/10	2/10*	1/10*
mild	0/10	0/10	4/10*	4/10*
moderate	0/10	0/10	0/10	4/10*
-cholesterol clefts				
minimal	0/10	0/10	2/10*	0/10
mild	0/10	0/10	1/10*	1/10*
moderate	0/10	0/10	0/10	1/10*
Ovaries				
-interstitial cell hypertrophy/hyperplasia	NA		NA	
minimal		0/10		5/10*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Ten randomly-selected rats/sex were retained for an eight-week recovery postdose period.
b: Results include the rat that died during Week+8. Cause of death was axillary hemorrhage associated with jugular venipuncture.

Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial Age: 6 weeks old
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: 95, 96 or 97 days
Special Features: NA
NOAEL: Not determined

Duration of Postdose: NA
Method of Administration: Intravenous injection (bolus) into the tail vein
Dosing volume: 1~3 mL/kg
Vehicle/Formulation: 5% (w/v) Dextrose for Injection, U.S.P.

Study No. SN[redacted]421
Location in CTD: [資料4.2.3.2.4: SN[redacted]421]
GLP Compliance: Yes[a]

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Toxicity Animals	M:15	F:16[b]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Number of Satellite Animals[c]	M:9	F:9	M:9	F:10[d]	M:15	F:15	M:15	F:15	M:18	F:18
Toxicokinetics										
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)										
Day 0	NC	NC	NC	NC	30600	47500	70200	59100	97300	77700
Day 62	NC	NC	NC	NC	73000	132000	197000	186000	254000	265000
Noteworthy Findings										
Mortality: Toxicity Animals	1[e]	2[b,e]	1[e]	0	0	0	1*	0	4*	3*
Mortality: Satellite Animals	1[e]	0	0	1[d,e]	1[f]	0	0	0	1*	1*
Body Weight[g] (%)	471.3 g	262.8 g	+0.8	-1.4	+4.1	+12.4*	-2.0	+10.8*	-5.7*	+16.1*
Body Weight Gain[g] (%)	265.2 g	96.2 g	+2.3	+4.3	+9.3	+39.5*	-2.8	+36.7*	-10.6*	+52.1*

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, NC: Not able to be calculated due to below the limit of quantitation of the assay (10 ng/mL), *: Considered test article-related
a: With the exception of determinations of aldosterone and corticosterone in urine performed by [redacted].
b: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.
c: These animals were designated for toxicokinetic analysis only.
d: Includes one rat that was found dead on Day 7 and subsequently replaced.
e: These were incidental mortalities as these animals were not dosed with posaconazole.
f: Considered unrelated to posaconazole because mortality was not observed in any other animal in the low-dose group.
g: At end of dosing period. For dextrose controls, group means are shown. For all other dose groups, percent differences from dextrose controls are shown.

C Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16[a]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Clinical Observations										
Urogenital Staining	0/15	0/16	0/15	0/15	1/10*	1/10*	6/10*	0/10	10/15*	4/15*
Chromorhinorrhea	2/15	1/16	1/15	0/15	2/10*	5/10*	9/10*	7/10*	13/15*	12/15*
Hypoactive	0/15	0/16	0/15	0/15	0/10	0/10	0/10	0/10	1/15*	0/15
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology										
Red Blood Cells (M/µL)										
- Week 4/5	8.38	8.08	8.47	8.35	8.38	7.85	7.80*	7.55*	6.44*	6.71*
- Week 12/13	9.25	8.49	9.25	8.79	8.54*	7.38*	7.48*	6.90*	5.89*	6.06*
Hemoglobin (g/dL)										
- Week 4/5	16.2	15.8	16.6	16.1	16.5	15.8	15.5*	15.1*	13.1*	14.0*
- Week 12/13	16.4	15.7	16.5	16.0	15.7*	14.7*	14.5*	14.0*	12.8*	13.2*
Hematocrit (%)										
- Week 4/5	48.2	47.1	48.6	47.9	48.6	47.3	45.7*	45.3*	39.1*	41.5*
- Week 12/13	48.7	46.4	48.7	47.5	46.6*	44.1*	43.2*	41.9*	37.8*	38.8*
Mean Cell Volume (fL)										
- Week 4/5	57.5	58.3	57.4	57.4	58.0	60.3*	58.7*	60.1*	60.8*	62.0*
- Week 12/13	52.7	54.7	52.6	54.0	54.6*	60.2*	58.0*	60.9*	64.3*	64.3*
Reticulocytes (M/µL)										
- Week 4/5	0.228	0.180	0.221	0.181	0.243	0.251*	0.385*	0.344*	0.663*	0.482*
- Week 12/13	0.199	0.183	0.211	0.167	0.263*	0.335*	0.428*	0.419*	0.702*	0.522*
Platelet (K/µL)										
- Week 4/5	1217	1224	1180	1227	1193	1209	1191	1274	993*	1135*
- Week 12/13	1100	1118	1161	1128	1229	1210	1025	1152	911*	925*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings
a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.

C Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16[a]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Mean Platelet Volume (fL)										
- Week 4/5	5.6	5.6	5.6	5.5	5.6	6.1	6.0	6.2	7.0*	6.6*
- Week 12/13	5.9	5.6	5.9	5.4	5.6	6.1	6.3	6.3	6.4*	6.6*
Neutrophils (K/µL)										
- Week 4/5	1.5	1.1	1.2	0.8	1.4	1.5*	1.9*	1.2	2.1*	1.4
- Week 12/13	1.7	1.0	1.5	1.1	2.7*	1.9*	2.1*	2.0*	3.0*	1.9*
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry										
AST (IU/L)										
- Week 4/5	123	-	124	-	145	-	158	-	214*	-
- Week 12/13	384	-	134	-	167	-	194	-	224*	-
Total bilirubin (mg/dL)										
- Week 4/5	0.6	0.5	0.6	0.5	0.5	0.7	0.8	0.8	1.0*	0.9*
- Week 12/13	0.6	0.6	0.7	0.5	0.6	0.8	0.7	1.1*	0.7	0.8
Total protein (g/dL)										
- Week 4/5	6.5	6.7	6.6	6.9	6.3*	6.6*	6.3*	6.4*	6.0*	6.3*
- Week 12/13	7.0	7.4	7.1	7.5	6.7*	7.0*	6.7*	6.9*	6.3*	6.5*
Cholesterol (mg/dL)										
- Week 4/5	48	45	44	46	63*	64*	70*	74*	77*	92*
- Week 12/13	45	45	41	44	62*	69*	73*	79*	82*	105*
Triglycerides (mg/dL)										
- Week 4/5	135	-	108	-	102	-	71*	-	54*	-
- Week 12/13	98	-	108	-	79	-	57*	-	53*	-

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings
a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.

C Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16[a]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Potassium (mEq/L)										
- Week 4/5	5.9	5.6	5.8	5.4	4.8*	4.1*	4.7*	4.4*	4.4*	4.6*
- Week 12/13	5.5	5.4	5.9	5.2	4.6*	4.5*	4.3*	4.6*	4.1*	4.0*
Chloride (mEq/L)										
- Week 4/5	103	105	105	105	100*	97*	98*	96*	98*	97*
- Week 12/13	105	105	105	105	99*	96*	96*	94*	98*	96*
Urinalysis/Urine Chemistry										
Calcium (mg/kg/24 hr)										
- Week 4/5	2.448	5.522	2.204	2.502	5.388*	16.987*	12.448*	20.504*	11.180*	21.000*
- Week 12/13	1.002	7.157	1.049	4.248	6.842*	19.531*	11.502*	21.447*	14.391*	27.855*
Phosphorus (mg/kg/24 hr)										
- Week 4/5	34.154	51.740	32.143	49.365	61.086*	80.683*	52.462*	74.521*	57.144*	66.170*
- Week 12/13	23.880	29.613	27.983	28.880	49.466*	61.828*	58.669*	58.447*	46.127*	45.371*
Osmolality (mOsm/kg)										
- Week 4/5	1930	2072	1892	2613	1447*	1111*	1180*	818*	1206*	996*
- Week 12/13	2008	1784	1919	2388	1140*	985*	1048*	744*	888*	599*
Urine volume (mL/kg/24 hr)										
- Week 4/5	41.0	55.4	40.7	32.2	57.6*	97.2*	75.0*	131.7*	83.9*	112.1*
- Week 8/9	31.3	59.5	37.4	44.9	41.1*	99.6*	66.9*	142.2*	77.4*	120.8*
- Week 12/13	25.0	55.2	32.0	31.8	54.6*	108.1*	66.7*	128.1*	84.5*	157.3*
Aldosterone (ng/kg/24 hr)										
- Week 8/9	37.79	148.19	38.46	129.14	10.99*	49.50*	14.49*	42.69*	8.48*	48.71*
- Week 12/13	19.42	81.41	21.66	65.51	1.89*	10.39*	2.03*	13.71*	1.52*	7.01*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related
a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.

Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16[a]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Corticosterone (ng/kg/24 hr)										
- Week 8/9	1874.5	1087.6	1702.9	768.6	1559.8*	593.3*	708.8*	423.1*	563.9*	479.8*
- Week 12/13	1729.6	790.6	1743.9	687.0	1109.1*	499.3*	851.1*	495.4*	621.1*	719.0*
Aldosterone/creatinine (10^{-6})										
- Week 8/9	0.89	3.06	0.98	2.76	0.24*	1.02*	0.33*	0.98*	0.21*	1.22*
- Week 12/13	0.54	1.80	0.54	1.58	0.04*	0.18*	0.04*	0.28*	0.03*	0.15*
Corticosterone/creatinine (10^{-6})										
- Week 8/9	43.81	22.87	43.50	16.91	39.85*	12.56*	16.20*	8.94*	14.01*	12.21*
- Week 12/13	47.93	17.82	44.53	18.88	24.26*	9.68*	17.67*	10.08*	14.75*	13.14*
Organ Weights[b] (%)										
Adrenal glands	0.061 g	0.076 g	+9	+1	+53*	+89*	+187*	+152*	+177*	+153*
Heart	1.52 g	0.97 g	+4	0	+24*	+23	+25*	+27*	+26*	+39*
Kidneys	3.11 g	1.87 g	0	-4	+32*	+52*	+36*	+65*	+43*	+63*
Liver	10.9 g	6.29 g	-3	-3	+11	+33*	+35*	+61*	+75*	+85*
Lungs	1.78 g	1.23 g	+1	+2	+6	+31*	+55*	+82*	+107*	+123*
Spleen	0.75 g	0.48 g	+2	-2	+41*	+80*	+340*	+226*	+558*	+422*
Thymus	0.296 g	0.251 g	+3	0	+32*	+63*	+25*	+56*	+27*	+67*
Ovaries	NA	0.091 g	NA	+5	NA	+46*	NA	+58*	NA	+74*
Uterus	NA	0.79 g	NA	-10	NA	-36*	NA	-30*	NA	-37*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.
b: For dextrose controls, group means are shown. For all other dose groups, percent differences from dextrose controls are shown for the absolute organ weights.

C Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16a	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Gross Pathology										
Adrenal glands										
- enlarged	0/15	0/16	0/15	0/15	2/10*	6/10*	8/10*	10/10*	11/15*	11/15*
Bone										
- fracture, tibial, unilateral	0/15	0/16	0/15	0/15	0/10	0/10	0/10	0/10	1/15*	0/15
Heart										
- enlarged	1/15	0/16	0/15	0/15	0/10	0/10	1/10*	0/10	0/15	0/15
Kidneys										
- enlarged	0/15	0/16	0/15	0/15	1/10*	0/10	1/10*	0/10	6/15*	0/15
Liver										
- enlarged	1/15	0/16	1/15	0/15	1/10	0/10	4/10[b]*	1/10*	14/15[c]*	9/15[d]*
Lungs										
- discoloration, (multifocal, tan; tan)	1/15	0/16	0/15	0/15	1/10*	2/10*	9/10*	8/10*	13/15*	12/15*
Lymph Nodes										
- enlarged, sublumbar	0/1	1/1	-	-	-	-	-	-	1/3*	-
Ovaries										
- enlarged	NA	0/16	NA	0/15	NA	1/10*	NA	1/10*	NA	3/15*
Small Intestine										
- enlarged, Peyer's Patches	0/15	0/16	0/15	0/15	0/10	1/10*	3/10*	3/10*	2/15*	1/15*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings, NA: Not applicable
a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.
b: In one rat that was found dead, enlarged liver was an incidental finding due to congestion.
c: In one rat that was found dead, enlarged liver was an incidental finding due to congestion.
d: In three rats that were found dead, enlarged liver was an incidental finding due to congestion.

Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16[a]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Spleen										
- enlarged	0/15	0/16	0/15	0/15	3/10*	5/10*	10/10*	8/10*	15/15*	13/15*
Uterus										
- small	NA	0/16	NA	0/15	NA	0/10	NA	0/10	NA	2/15*
Histopathology[b]										
Adrenal glands										
- degeneration, vacuolar, cortex										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/15	1/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	3/10*	0/10	4/10*	2/15*	7/15*
moderate	0/11	0/12	0/11	0/10	10/10*	7/10*	10/10*	6/10*	12/15*	7/15*
severe	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/15*	0/15
- hypertrophy, cortical										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	3/10*	3/10*	0/10	0/10	1/15*	2/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	5/10*	5/10*	5/10*	5/10*	5/15*	6/15*
moderate	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	4/10*	4/10*	9/15*	6/15*
severe	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	1/10*	1/10*	0/15	1/15*
- atrophy, cortical										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	5/10*	3/10*	3/10*	4/10*	2/15*	2/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	1/10*	0/10	4/10*	3/10*	3/15*	7/15*
moderate	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	2/10*	1/10*	7/15*	2/15*
severe	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/15*	0/15

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.

b: The following organs/tissues were examined microscopically: All organs/tissues collected from ten rats/sex/group in the dextrose control and placebo control groups and all rats in the high-dose group, as well as any rats that died or were sacrificed prior to scheduled necropsy; all collected gross findings; and the adrenal glands, bone, bone marrow, epididymides (of males), heart, injection site, kidneys, large intestine, liver, lungs, mandibular and mesenteric lymph nodes; ovaries, uterus and vagina (of females); pancreas, pituitary gland, salivary glands, small intestine, spleen, and thymus from rats in all other dose groups.

Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16[a]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Adrenal glands										
- congestion										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	4/10*	2/10*	5/10*	2/15*	3/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	1/10*	1/10*	3/10*	8/15*	6/15*
moderate	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/15	3/15*
Bone										
- hypoplasia										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	2/10*	1/10*	8/15*	3/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/15*	0/15
- fracture										
severe	0/11	-	0/11	-	0/10	-	0/10	-	1/15*	-
- dysplasia, epiphysis										
mild	0/11	-	0/11	-	0/10	-	1/10*	-	2/15*	-
Bone marrow										
- hypercellularity										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	4/10*	4/10*	2/10*	3/10*	0/15	1/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	2/10*	8/10*	7/10*	13/15*	10/15*
moderate	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/15*	0/15
- accumulation, macrophages, vacuolated										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	2/10*	0/10	8/10*	0/10	4/15*	1/15*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings
a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.

Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16[a]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Heart										
- inflammation, myocardium, focal/multifocal										
minimal	0/12	1/12	5/11[b]	1/10	6/10*	2/10*	5/10*	6/10*	7/15*	10/15*
mild	0/12	0/12	0/11	0/10	2/10*	2/10*	2/10*	0/10	5/15*	0/15
- fibrosis, focal/multifocal										
minimal	1/12	0/12	2/11[b]	0/10	4/10*	2/10*	5/10*	2/10*	3/15*	5/15*
mild	0/12	0/12	0/11	0/10	1/10*	0/10	1/10*	1/10*	6/15*	0/15
moderate	0/12	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/15*	0/15
Injection site										
- inflammation, perivascular										
minimal	1/11	2/11	0/10	3/10	4/10*	4/10*	4/10*	7/10*	3/15*	1/15*
mild	0/11	0/11	0/10	0/10	4/10*	2/10*	4/10*	1/10*	9/15*	7/15*
moderate	0/11	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	2/15*	5/15*
- fibrosis, perivascular										
minimal	0/11	0/11	1/10	0/10	3/10*	6/10*	0/10	3/10*	0/15	1/15*
mild	0/11	0/11	1/10	0/10	0/10	1/10*	3/10*	3/10*	2/15*	6/15*
Kidneys										
- tubular basophilia, focal/multifocal										
minimal	4/11	1/12	4/11	2/10	5/10*	5/10*	5/10*	4/10*	5/15*	7/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	2/10*	0/10	4/10*	1/10*	7/15*	1/15*
moderate	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	1/15*	0/15

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.

b: Finding increased in comparison to the dextrose-administered controls but not related to posaconazole administration.

Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16[a]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Kidneys										
- vacuolation, proximal tubule										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	3/10*	4/10*	3/10*	7/10*	3/15*	9/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	1/10*	3/10*	2/10*	7/15*	3/15*
moderate	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	3/15*	0/15
- dilatation, tubular, multifocal										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	2/10*	2/10*	5/10*	5/10*	7/15*	9/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	3/10*	7/10*	3/10*	4/10*	3/15*	1/15*
moderate	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/15	1/15*
- casts										
minimal	2/11	-	4/11	-	2/10	-	1/10	-	6/15*	-
mild	0/11	-	0/11	-	0/10	-	0/10	-	1/15*	-
Large intestine										
- accumulation, macrophage, vacuolated										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	1/10*	1/10*	3/10*	1/10*	1/15*	1/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/15*	0/15
Liver										
- vacuolation, Kupffer cell										
minimal	0/12	0/13	0/11	0/10	7/10*	8/10*	4/10*	4/10*	3/15*	7/15*
mild	0/12	0/13	0/11	0/10	0/10	0/10	6/10*	6/10*	10/15*	6/15*
moderate	0/12	0/13	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/15*	0/15

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings
a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.

C Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16[a]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Liver										
- hypertrophy, periportal										
minimal	0/12	0/13	0/11	0/10	0/10	0/10	3/10*	0/10	2/15*	5/15*
mild	0/12	0/13	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	11/15*	4/15*
- hyperplasia, Kupffer cell										
minimal	0/12	0/13	0/11	0/10	2/10*	2/10*	5/10*	5/10*	2/15*	1/15*
mild	0/12	0/13	0/11	0/10	0/10	0/10	3/10*	4/10*	6/15*	10/15*
moderate	0/12	0/13	0/11	0/10	0/10	0/10	1/10*	1/10*	4/15*	2/15*
Lungs										
- accumulation, macrophage, vacuolated										
minimal	2/12	0/12	0/11	0/10	7/10*	6/10*	1/10*	0/10	1/15*	1/15*
mild	0/12	0/12	0/11	0/10	2/10*	4/10*	5/10*	4/10*	1/15*	2/15*
moderate	0/12	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	4/10*	6/10*	13/15*	12/15*
- inflammation, interstitial										
minimal	0/12	0/12	0/11	0/10	0/10	1/10*	2/10*	2/10*	7/15*	4/15*
mild	0/12	0/12	0/11	0/10	1/10*	0/10	2/10*	1/10*	0/15	2/15*
moderate	0/12	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	1/15*	1/15*
Lymph nodes[b]										
- accumulation, macrophage, vacuolated										
minimal	0/1	0/1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/3*	1/3*
mild	0/1	0/1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/3*	1/3*
moderate	0/1	0/1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0/3	1/3*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.
b: Tissue was only examined in rats with gross lesions.

C Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16[a]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Lymph nodes[b]										
- inflammation, pyogranulomatous										
moderate	0/1	0/1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/3*	0/3
- hyperplasia, lymphoid[c]										
minimal	0/1	0/1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/3*	0/3
mild	0/1	0/1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/3*	1/3*
Mandibular lymph nodes										
- accumulation, macrophage, vacuolated										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	1/10*	5/10*	1/10*	12/15*	6/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10*	1/15*	0/15
- hyperplasia, lymphoid[c]										
minimal	1/11	0/12	0/11	1/10	0/10	0/10	2/10	4/10*	6/15*	5/15*
mild	0/11	0/12	0/11	2/10	0/10	3/10	0/10	0/10	2/15*	3/15*
Mesenteric lymph nodes										
- accumulation, macrophage, vacuolated										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	4/10*	9/10*	6/10*	6/10*	2/15*	5/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	3/10*	4/10*	13/15*	10/15*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable, *: Considered test article-related
a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.
b: Tissue was only examined in rats with gross lesions.
c: Finding was attributed to posaconazole administration when it occurred in association with accumulation of vacuolated macrophages.

C Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16[a]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Ovaries										
- vacuolation, interstitial cell										
mild	NA	0/12	NA	0/10	NA	8/10*	NA	0/10	NA	1/15*
moderate	NA	0/12	NA	0/10	NA	2/10*	NA	10/10*	NA	12/15*
- hyperplasia, corpora lutea										
minimal	NA	0/12	NA	0/10	NA	1/10*	NA	1/10*	NA	1/15*
mild	NA	0/12	NA	0/10	NA	0/10	NA	0/10	NA	2/15*
moderate	NA	0/12	NA	0/10	NA	0/10	NA	0/10	NA	3/15*
Pituitary gland										
- macrophage accumulation, vacuolated, Rathke's pouch										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	3/10*	1/10*	7/10*	3/10*	8/15*	5/15*
Salivary glands										
- vacuolation-cytoplasmic, mandibular										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	2/10*	2/10*	5/10*	4/10*	4/15*	7/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	2/10*	3/10*	7/15*	3/15*
Small intestine										
- accumulation, macrophage, vacuolated										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	6/10*	6/10*	6/10*	6/10*	4/15*	7/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	2/10*	3/10*	7/15*	4/15*
- hyperplasia, lymphoid, Peyer's patches[b]										
minimal	2/11	3/12	1/11	4/10	2/10*	5/10*	4/10*	5/10*	4/15*	6/15*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable, *: Considered test article-related

a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.

b: Finding was attributed to posaconazole administration when it occurred in association with accumulation of vacuolated macrophages.

C Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16[a]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Spleen										
- accumulation, macrophage, vacuolated										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	1/10*	4/10*	1/10*	5/10*	0/15	4/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	5/10*	5/10*	10/15*	10/15*
moderate	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	4/10*	0/10	5/15*	1/15*
- hematopoiesis, extramedullary										
minimal	0/11	0/12	0/11	0/10	1/10*	1/10*	4/10*	8/10*	3/15*	5/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	3/10*	2/10*	12/15*	9/15*
- congestion										
minimal	0/11	0/12	1/11	0/10	2/10*	5/10*	3/10*	4/10*	0/15	1/15*
mild	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	1/10*	3/10*	5/10*	9/15*	12/15*
moderate	0/11	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10	5/15*	1/15*
Thymus										
- accumulation, macrophage, vacuolated										
minimal	0/11	0/13	0/11	0/10	0/10	6/10*	4/10*	2/9*	2/15*	0/15
mild	0/11	0/13	0/11	0/10	0/10	0/10	6/10*	7/9*	12/15*	13/15*
Uterus										
- atrophy										
minimal	NA	0/12	NA	0/10	NA	2/10*	NA	3/10*	NA	3/15*
mild	NA	0/12	NA	0/10	NA	1/10*	NA	0/10	NA	4/15*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.

Confidential

2.6.7.7.3　ラットの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]421 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		Low Dose		Mid Dose		High Dose	
					10		20	15	30	20
Number of Animals	M:15	F:16[a]	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15
Vagina										
- mucification, mucosal										
minimal	NA	0/12	NA	0/10	NA	1/10*	NA	0/10	NA	1/15*
mild	NA	0/12	NA	0/10	NA	0/10	NA	2/10*	NA	3/15*
moderate	NA	0/12	NA	0/10	NA	0/10	NA	1/10*	NA	3/15*
Ultrastructural Findings										
Spleen										
- lysosomal myelin figures	0/1	0/1	0/1	0/1	NA	NA	NA	NA	2/2*	2/2*
- lysosomal electron-lucent vacuolar contents	0/1	0/1	0/1	0/1	NA	NA	NA	NA	2/2*	0/2

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related
a: Includes one rat that was found dead on Day 2 and subsequently replaced.

Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs

Species/Strain: Dog/Beagle
Initial Age: 10 to 12 months
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Duration of Dosing: 28 to 31 days
Special Features: NA
NOAEL: Not determined

Duration of Postdose: 8 weeks
Method of Administration: Oral (gavage)
Dosing volume: 5 mL/kg
Vehicle/Formulation: 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose

Study No. SN[redacted]075
Location in CTD: [資料4.2.3.2.6: SN[redacted]075]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Toxicokinetics										
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µg·hr/mL)										
Day 1	NC	NC	9.97	10.2	29.9	30.0	104	84.5	134	89.7
Day 28	NC	NC	39.0	36.6	96.1	69.5	228 (n=4)	264	326	276 (n=2)
Day 16 (µg/mL)										
pre-dose	BLQ	BLQ	1.90-2.31	1.54-2.55	5.21-6.44	3.43-5.70	8.58-15.5 (n=5)	9.45-12.4	9.40-16.7	7.60-9.93 (n=2)
6 hr post-dose	BLQ	BLQ	1.99-2.55	1.89-2.79	5.40-6.94	3.45-5.76	8.98-15.5 (n=5)	9.03-12.4	9.17-14.6	7.47-10.6 (n=2)
Day 28 (µg/mL)	BLQ	BLQ	NA	NA	NA	NA	0.62-1.04 (n=2)	0-1.28 (n=3)	NA	NA
144 hr post-dose										
360 hr post-dose	BLQ	BLQ	NA	NA	NA	NA	BLQ	BLQ	NA	NA
720 hr post-dose	BLQ	BLQ	NA	NA	NA	NA	BLQ	BLQ	NA	NA
Day +57 (µg/mL)	BLQ	BLQ	NA	NA	NA	NA	BLQ	BLQ	NA	NA

M: Male, F: Female, NC: Not able to be calculated, BLQ: below the limit of quantitation of the assay (0.5 µg/mL), NA: Not Applicable
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.

Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	1[b]	0	0	1[b]
Body Weight[c]										
(% change compared to control)	9.4 kg	7.6 kg	+2	-7	+2	0	-17*	-8*	-10*	-4*
Body Weight[d]										
(% change compared to pretest)	-2	0	+1	-7[e]	-3	-5[e]	-17*	-14*	-8*	-15*
Decreased Food Consumption	0/6	0/6	0/3	1/3[e]	0/3	1/3[e]	6/6*	6/6*	2/3*	3/3*
Clinical Observations										
Emesis	2/6	1/6	0/3	1/3	0/3	1/3*	4/6*	5/6*	2/3*	2/3*
Abnormal stool										
-soft	1/6	2/6	0/3	0/3	1/3	2/3	4/6*	3/6*	3/3*	3/3*
-discolored and/or red-streaked	0/6	0/6	1/3*	0/3	0/3	0/3	3/6*	4/6*	1/3*	3/3*
-mucoid	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	2/6*	4/6*	1/3*	1/3*
-loose	1/6	1/6	0/3	0/3	0/3	0/3	5/6*	3/6*	2/3*	3/3*
-diarrhea	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	2/6*	2/6*	1/3*	3/3*
-scant feces	1/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	6/6*	6/6*	2/3*	3/3*
-no feces	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	3/6*	0/6	0/3	1/3*
Thin	0/6	0/6	0/3	1/3	0/3	0/3	4/6*	4/6*	2/3*	2/3*
Dehydration	-	0/6	-	0/3	-	0/3	-	2/6*	-	1/3*

M: Male, F: Female, *: Considered Test Article-Related, # / #: number affected / number examined, -: No noteworthy findings

a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.

b: On Day 14, a male in 45 mg/kg was found dead and a female in 90 mg/kg were sacrificed in moribund condition.

c: At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

d: At end of dosing period. For all groups, percent difference between Week 4 and Week -1 mean body weight is presented.

e: One female each in the 6 and 15 mg/kg/day dose groups lost approximately 9% of body weight, compared to Week -1 pretest values, accompanied by reduction in food consumption during the dosing period.

C Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Halitosis	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	2/6*	1/6*	0/3	0/3
Hypoactivity	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	1/6*	0/6	0/3	1/3*
Preputial discharge	0/6	-	0/3	-	0/3	-	1/6*	-	0/3	-
Labored breathing	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	2/6*	0/6	0/3	1/3*
Rales	0/6	-	0/3	-	0/3	-	1/6*	-	0/3	-
Salivation	2/6	0/6	1/3	0/3	0/3	0/3	2/6*	0/6	0/3	1/3*
Ocular discharge	0/6	-	0/3	-	0/3	-	1/6*	-	0/3	-
Limping and Abnormal gait	-	0/6	-	0/3	-	0/3	-	1/6*	-	0/3
Swellings	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/6*	1/3*	0/3
Open sores (paws or neck)	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	1/3*	2/6*	1/6*	3/3*	0/3
Scabs (paws or neck)	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	1/6*	1/6*	2/3*	0/3
Urogenital staining, yellow[b]	0/6	-	0/6	-	0/3	-	1/6*	-	0/3	-
Coolness to touch[b]	0/6	-	0/6	-	0/3	-	1/6*	-	0/3	-
Prostration[b]	-	0/6	-	0/3	-	0/3	-	0/6	-	1/3*
Moribund[b]	0/6	-	0/3	-	0/3	-	1/6*	-	0/3	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Physical Examinations (including body temperature, respiration rate, heart rate, and blood pressure)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related, -: No noteworthy findings
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.
b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in moribund condition.

Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Electrocardiography (Week 3)	Electrocardiographic changes, limited to the 45 and 90 mg/kg/day-dosed dogs, included increased QT intervals, reversal of T waves, STj point depression, deep negative T waves and increased U wave amplitude in precordial leads. There were no abnormal arrhythmias nor conduction disturbances.									
Electrocardiography (Week 5)	Electrocardiographic changes, limited to the 45 and 90 mg/kg/day-dosed dogs, had ameliorated to some extent, but were still present.									
General Veterinary Examinations										
Petechial and/or ecchymotic hemorrhages of mucosal surfaces (oral and/or penile)	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	3/6*	4/6*	1/3*	2/3*
Red discoloration (skin surface of vulva)	NA	0/3	NA	0/3	NA	0/3	NA	1/6*	NA	0/3
Red lesion (anus)	-	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/6*	-	0/3
Hyperemic conjunctiva	-	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/6*	-	0/3
Hyperventilation with expiratory vocalization[b]	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	1/6*	0/6	0/3	1/3*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related, NA: Not applicable
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.
b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in moribund condition.

Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Hematology (Week 3)										
Decreased White Blood Cell Count (10^3)[b]	-	0/6 (8.30)	-	0/3 (NA)	-	0/3 (NA)	-	0/6 (NA)	-	1/3 (4.2*)
Platelet Counts (10^3)	281.7	281.7	283.3	356.7	226.7	286.7	174.0*	165.5*	149.0*	135.0*
Increased Fibrin Degradation Products	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	5/5*[c]	6/6*	3/3*	2/2*[c]
Hematology (Week 4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry (Week 3)										
ALT (U/L)	33.7	38.2	30.3	24.3	45.3	46.0	338.2*	133.7*	130.7*	313.0*
AST (U/L)	31.5	29.5	27.7	28.3	33.7	42.0	63.0*	57.7*	51.7*	73.0*
Lactate Dehydrogenase (U/L)	60.7	93.0	75.0	68.7	56.0	79.0	142.6*	263.2*	126.0*	209.0*
Alkaline Phosphatase (U/L)	52.5	55.0	46.3	45.3	56.0	71.3	726.2*	359.3*	132.0*	247.5*
Potassium (mEq/L)	4.87	4.82	5.00	4.93	4.63	4.40*[d]	3.46*	3.43*	3.50*	3.60*
Chloride (mEq/L)	116.2	114.2	115.7	116.3	116.7	111.7	108.8*	109.3*	111.3*	111.5*
Calcium (mg/dL)	10.98	11.12	10.93	11.07	11.07	10.60	10.30*	9.83*	10.27*	9.95*
Albumin (g/dL)	3.13	3.25	3.03	3.07	3.13	2.97	2.32*	2.23*	2.33*	2.05*
Total Protein (g/dL)	5.97	5.97	6.00	6.00	5.87	6.00	5.54*	5.12*	5.33*	4.80*
Cholesterol (mg/dL)	-	147.7	-	162.0	-	135.0	-	106.8*	-	112.0*
Triglyceride (mg/dL)	16.2	23.0	14.7	15.7	16.0	13.0	39.2*	28.5	26.3	36.5*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable, *: Considered Test Article-Related

a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.

b: For the control group, incidence is followed parenthetically by the Week 3 group mean; for the posaconazole dose group, incidence is followed parenthetically value seen in the affected dog.

c: Excludes animals found dead or sacrificed in moribund condition.

d: One female in the 15 mg/kg/day dose group had a mild decrease (3.8 mEq/L) in potassium concentration.

C Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN[redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Serum Chemistry (Week 4)										
ALT (U/L)	35.0	32.8	30.7	26.0	45.7	40.7	159.4*	120.5*	76.3*	154.5*
AST (U/L)	37.2	30.5	31.0	29.3	33.3	38.7	42.6*	43.5*	44.7*	36.5
Alkaline Phosphatase (U/L)	48.8	53.5	45.7	63.0	57.7	78.3	331.8*	294.8*	159.7*	168.0*
Potassium (mEq/L)	5.05	5.02	4.97	5.03	4.80	4.90	3.70*	4.47*	3.77*	4.10*
Chloride (mEq/L)	114.5	112.8	112.7	115.0	114.7	112.0	109.4*	114.7	113.7	117.5*
Albumin (g/dL)	3.13	3.23	3.10	3.03	3.13	2.90	2.04*	2.20*	2.17*	1.90*
Calcium (mg/dL)	10.93	11.00	10.97	10.90	10.93	10.67	9.76*	9.87*	9.97*	9.70*
Total Protein (g/dL)	5.90	5.92	6.00	5.83	5.90	5.97	4.80*	4.78*	4.90*	4.40*
Triglyceride (mg/dL)	20.3	21.6	15.0	15.3	19.0	17.5	43.8*	25.8	31.3	38.0*
Urinalysis/Urine Chemistry (Week 4)										
Volume (mL/kg/24 hr)	21.93	20.07	24.13	29.50	65.60*	42.17	88.34*	130.62*	79.33*	111.45*
Osmolality (mOs/kg)	1490.3	1437.5	1415.7	1102.3	455.0*	945.0	473.6*	311.7*	567.0*	264.5*
Calcium (mg/kg/24 hr)	0.8543	0.9710	1.4363	1.2227	4.9990*	5.3430*	5.1622*	9.7680*	8.9060*	8.5100*

M: Male, F: Female, *: Considered Test Article-Related
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.

Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Organ Weights[b] (%) (Week 5)										
Adrenal gland	1.048 g	1.125 g	-10	-13	+35*	-6	+84*	+73*	+70*	+77*[c]
Gross Pathology (through Week 5)										
Lungs										
-discoloration focal	1/3	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	0/4	0/3	1/3*	0/3
-discoloration, mottled or dark	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	2/4*	1/3*	0/3	1/3*[d]
Heart										
-discoloration, focal, red	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*[d]	0/3	0/3	1/3*[d]
Duodenum										
-discoloration, mucosal, red	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/4*[d]	-	0/3	-
Jejunum										
-discoloration, mucosal, red	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/4*[d]	-	0/3	-
Ileum										
-discoloration, mucosal, red	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/4*[d]	-	0/3	-
-discoloration, diffuse, dark-red	-	0/3	-	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3*[d]
Colon										
-discoloration, mucosal (tan or red)	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*[d]	0/3	3/3*	1/3*[d]
-intussusception	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/4*	-	0/3	-

M: Male, F: Female, *: Considered Test Article-Related, # / #: number affected / number examined, -: No noteworthy findings

a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.

b: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences are shown for the absolute organ weights. Increases in weights without correlating histopathologic changes were observed in one or two animals/group in the 45 and/or 90 mg/kg/day groups for the liver, kidney, epididymis, lungs, thyroid gland, and ovaries and in the heart of 3/3 males at 45 mg/kg/day and 2/3 males at 90 mg/kg/day.

c: Value is based on two females only.

d: Occurred only in animals found dead or sacrificed in moribund condition.

C Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Adrenal glands										
-enlarged	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3*	2/3*	1/3*	0/3
Lymph nodes										
-enlarged, multiple nodes	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3*[b]	-	0/3	-
-discoloration, diffuse	-	0/3	-	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3*[b]
-discoloration, focal, red	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3*	-	0/3	-
Body										
-emaciation	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3*	3/3*	2/3*	1/3*	1/3*
Oral Cavity - Lip										
-discoloration, focal	-	0/3	-	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3*[b]
-hemorrhage	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3*[b]	-	0/3	-
-erosion, ulcer	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3*	1/3*	1/3*	0/3
Tongue										
-erosion, ulcer	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3*	-	1/3*	-
Penis		NA		NA		NA		NA		NA
-erosion, ulcer	0/3		0/3		0/3		1/3*		0/3	

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related, -: No noteworthy findings, NA: Not Applicable
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.
b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in moribund condition.

Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Histopathology[b] (through Week 5)										
Adrenal Cortex										
-hyperplasia, diffuse										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	4/4*	3/3*	1/3*	0/3
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	1/3*	3/3*
-reduced cytoplasmic vacuolation										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*[c]	3/3*	3/3*	3/3*
Kidneys										
-thrombosis, glomerular, unilateral										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	1/3*	0/3	1/3*
-cortical tubular casts										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	2/3*	1/3*	1/3*
-tubular basophilia, focal										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/4*	3/3*	3/3*	1/3*
-perivascular granuloma, hilus, unilateral										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	1/3*	0/3

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related

a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.

b: Re-examination of blinded tissue section slides of brain, spinal cord and small intestine by a pathologist not originally assigned to the study and subsequent peer review by the pathologist originally assigned to the study were in agreement with the original interpretation. No additional histopathologic findings in the brain, spinal cord and small intestine (collected at the end of the dosing period and at the end of the eight-week postdose period) were observed.

c: Occurred only in animals found dead or sacrificed in a moribund condition.

C Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Heart										
-myocarditis										
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	0/3	1/3*	0/3
moderate	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	1/3*	0/3
-hemorrhage										
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*[b]	0/3	0/3	1/3*[b]
-hemorrhagic infarct										
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	1/3*[b]
-fibrinoid necrosis (vascular)										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	1/3*[b]
moderate	0/3	1/3[c]	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	0/3
-histiocytic endocarditis										
moderate	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	1/3*[b]

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.
b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in moribund condition.
c: Incidental finding

Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Bone Marrow										
-myelofibrosis										
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	1/3*	0/3
-hyperplasia, granulocytic										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/4*	1/3*	2/3*	1/3*
moderate	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	0/3	0/3	0/3
-hemorrhagic necrosis										
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*[b]	0/3	0/3	1/3*
Oral Cavity										
-ulcer	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
minimal							1/3[b]*	0/1	0/1	1/1*[b]
mild							1/3*	0/1	1/1*	0/1
Esophagus										
-vasculitis										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	0/3	0/3	0/3
Trachea										
-vasculitis										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	1/3*[b]

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related, NA: Not Applicable
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.
b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in moribund condition.

C Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Tongue										
-ulcer										
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	0/3	1/3*	0/3
moderate	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	1/3*	0/3
Penis										
-ulcer	NA	NA	NA	NA	NA	NA		NA	NA	NA
mild							1/1*			
Skin										
-ulcer										
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	1/3*	0/3
severe	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	1/3*	0/3
Eye										
-retinitis, vasculitis										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	1/3*	0/3	0/3
Thymus										
-vasculitis										
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	1/3*	0/3	0/3
-vacuolated histiocytes										
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	1/3*[b]

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related, NA: Not Applicable
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.
b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in moribund condition.

Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Lymph Nodes (Mandibular)										
-vacuolated histiocytes										
minimal	0/3	0/3	1/3*	2/3*	3/3*	3/3*	2/4*	3/3*	2/3*	2/3*
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	1/3*
Lymph Nodes (Mesenteric)										
-sinus histiocytosis										
mild	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	2/4*	0/3	0/3	0/3
-vacuolated histiocytes										
minimal	0/3	0/3	2/3*	2/3*	1/3*	3/3*	3/4*	3/3*	1/3*	1/3*
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*[b]	0/3	0/3	1/3*[b]
Lymph Nodes (Thymic)	NA	NA	NA	NA	NA	NA		NA		
-vacuolated histiocytes										
minimal							1/1*		0/1	0/1
-sinus histiocytosis										
moderate							0/1		0/1	1/1[b]
-lymphoid atrophy										
moderate							0/1		0/1	1/1[b]
-adenitis, suppurative										
moderate							0/1		1/1	0/1

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related, NA: Not Applicable
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.
b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in moribund condition.

C Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Lymph Nodes (Mediastinal)	NA	NA	NA	NA	NA	NA		NA		
-sinus histiocytosis										
minimal							1/2		0/1	0/1
mild							1/2*[b]		0/1	0/1
-vacuolated histiocytes										
minimal							1/2		0/1	0/1
mild							1/2*[b]		0/1	1/1*[b]
-lymphoid atrophy										
mild							1/2*[b]		0/1	0/1
Spleen										
-vacuolated histiocytes										
minimal	0/3	0/3	1/3*	2/3*	3/3*	3/3*	3/4*	2/3*	3/3*	2/3*
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	1/3*	0/3	0/3
Liver										
-vacuolated Kupffer cells										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3*	4/4*	3/3*	2/3*	3/3*
Stomach										
-vasculitis										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	1/3*[b]

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.
b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in moribund condition.

Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Duodenum										
-vasculitis										
moderate	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	0/3	0/3	0/3
-lymphoid aggregates-vacuolated histiocytes										
minimal	0/3	0/3	1/3*	0/3	2/3*	3/3*	0/4	0/3	0/3	0/3
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	0/3
Jejunum										
-lymphoid aggregates-vacuolated histiocytes										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3*	1/4*	1/3*	0/3	0/3
mild	0/3	0/3	1/3*	0/3	0/3	1/3*	0/4	0/3	0/3	0/3
Ileum										
-fibrinopurulent ileitis										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*[b]	0/3	0/3	0/3
-lymphoid aggregates-vacuolated histiocytes										
minimal	0/3	0/3	2/3*	3/3*	0/3	1/3*	1/4*	2/3*	1/3*	1/3*
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3*	2/3*	2/4*	1/3*	1/3*	2/3*
-lymphoid aggregates-lymphoid atrophy										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	1/3*	3/3*	2/3*
severe	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*[b]	0/3	0/3	0/3

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.
b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in moribund condition

C Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Colon										
-edema										
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	0/3	0/3	0/3
-vasculitis										
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	0/3	0/3	0/3
moderate	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	1/3*	0/3
-inflammation, suppurative submucosal										
moderate	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*[b]	0/3	0/3	0/3
-lymphoid aggregates-vacuolated histiocytes										
minimal	0/3	0/3	2/3*	2/3*	2/3*	2/3*	0/4	2/3*	0/3	0/3
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	1/3*[b]
-lymphoid aggregates-lymphoid atrophy										
minimal	0/3	0/3	0/3	1/3*	0/3	1/3*	0/4	0/3	0/3	1/3*
severe	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*[b]	0/3	0/3	0/3

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.
b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in moribund condition.

C Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Cecum										
-fibrino-hemorrhagic typhlitis										
severe	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	0/3	0/3	0/3
-lymphoid aggregates-vacuolated histiocytes										
minimal	0/3	0/3	1/3*	3/3*	0/3	1/3*	1/4*	2/3*	1/3*	0/3
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3*	2/3*	1/4*	1/3*	0/3	1/3*
-lymphoid aggregates-lymphoid atrophy										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	1/3*	0/3	2/3*
Lungs										
-fibrinoid vasculitis										
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	1/3*[b]
-fibrino-hemorrhagic pneumonia										
moderate	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	1/3*[b]
-necrotic bronchiolitis										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*	0/3	1/3*	0/3
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	1/3*[b]
-histiocytic pneumonia										
mild	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	0/3
severe	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4*[b]	0/3	0/3	0/3

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.
b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in moribund condition.

Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]075 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		15		45		90	
Number of Animals	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6[a]	F:6[a]	M:3	F:3
Lungs										
-perivascular edema										
moderate	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	0/3	1/3*[b]
-foamy macrophages										
minimal	2/3	1/3	3/3*	1/3*	1/3*	0/3	0/4	0/3	1/3*	0/3
mild	0/3	0/3	0/3	1/3*	1/3*	2/3*	2/4*	3/3*	2/3*	1/3*
moderate	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3*	1/3*	1/4*	0/3	0/3	1/3*
Urinary Bladder										
-vasculitis										
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	0/3	2/3*	0/3
Testes		NA		NA		NA		NA		NA
-spermatic giant cells										
minimal	0/3		0/3		0/3		2/4*		3/3*	
mild	0/3		0/3		0/3		2/4*		0/3	
-focal tubular atrophy										
minimal	0/3		1/3		0/3		1/4*		2/3*	
mild	0/3		0/3		0/3		1/4*		0/3	
moderate	0/3		0/3		0/3		1/4*[b]		0/3	
Prostate Gland		NA		NA		NA		NA		NA
-hypoplasia/atrophy										
minimal	0/3		0/3		0/3		0/4		1/3*	
mild	0/3		0/3		0/3		2/4*		0/3	
moderate	0/3		0/3		0/3		2/4*		0/3	
severe	0/3		0/3		0/3		0/4		2/3*	

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related, NA: Not Applicable
a: Three dogs/sex from the control group and two males and three females in the 45 mg/kg/day dose group were retained for an eight-week postdose period.
b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in moribund condition.

Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		45	
Number Evaluated	M:2	F:2	M:2	F:2
Ultrastructural Pathology (Week 5)				
Spleen				
-histiocytes with membrane-bound vacuoles containing membranous whorled figures[a]				
none	2/2	2/2	0/2	0/2
many	0/2	0/2	2/2*	2/2*
Lung				
-foamy macrophages with membrane-bound vacuoles containing membranous whorled figures[a]				
alveolar space				
none	0/2	2/2	0/2	0/2
rare	2/2	0/2	0/2	0/2
few	0/2	0/2	0/2	1/2*
many	0/2	0/2	2/2*	1/2*
alveolar septa				
none	2/2	2/2	2/2	1/2
many	0/2	0/2	0/2	1/2*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered Test Article-Related
a: Compatible with the diagnosis of phospholipidosis

Confidential

2.6.7.7.4　イヌの1ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		45	
Number Evaluated	M:2	F:2	M:2	F:2
-foamy macrophages with membrane-bound vacuoles containing lipid and/or secondary lysosomes[a]				
alveolar space				
none	0/2	1/2	1/2	1/2
few	0/2	0/2	1/2	1/2
many	2/2	1/2	0/2	0/2
alveolar septa				
none	2/2	2/2	2/2	2/2
Postdose Evaluation: Week +9				
Number Evaluated	M:3	F:3	M:2	F:3
Body weight	-	-	-	-
Food consumption	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-
Physical Examinations	-	-	-	-
General Veterinary Examinations	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-
Urinalysis/Urine Chemistry	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-
Histopathology				
Testes				
-spermatic giant cells				
minimal	1/3	NA	2/2*	NA
Prostate Gland				
-hypoplasia and/or atrophy				
minimal	0/3	NA	1/2*	NA

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, -: No noteworthy findings, NA: Not Applicable, *: Considered Test Article-Related
a: Compatible with the diagnosis of phospholipidosis

Confidential

2.6.7.7.5　イヌの低用量1ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs at Low Doses

Species/Strain: Dog/Beagle
Initial Age: 17 to 19 months
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Duration of Dosing: 28 to 30 days
Special Features: NA
NOAEL: 1 mg/kg/day in male
Not determined in female (for urinary calcium excretion)　NOEL for phospholipidosis in male and female: 1 mg/kg/day

Duration of Postdose: NA
Method of Administration: Oral (gavage)
Dosing volume: 1 ~ 5 mL/kg
Vehicle/Formulation: 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose

Study No. SN[redacted]218
Location in CTD: [資料4.2.3.2.7: SN[redacted]218]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.3		1		3		6	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Toxicokinetics: Posaconazole										
Day 1										
C_{max} (μg/mL)	BLQ[a]	BLQ[a]	BLQ[b]	BLQ[b]	BLQ[b]	BLQ[b]	0.52[c]	0.48	0.73	0.82
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)	NC	NC	NC[b]	NC[b]	NC[b]	NC[b]	9.98[c]	9.39[c]	15.0	16.2
Day 28										
C_{max} (μg/mL)	BLQ[a]	BLQ[a]	BLQ[d]	BLQ[d]	0.42[e]	0.45[e]	1.39	1.36	2.41	2.34
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)	NC	NC	NC[d]	NC[d]	NC	NC	30.3	31.2	55.2	53.2
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

NA: Not Applicable, M: Male, F: Female, BLQ: below the limit of quantitation of the assay, NC: Not able to be calculated, -: No noteworthy findings, NA: Not applicable
a: Samples obtained from control dogs assayed below the limit of quantitation of the assay (0.4 μg/mL).
b: Plasma concentrations in dogs in the 0.3 and 1 mg/kg/day groups assayed below the limit of quantitation of the assay.
c: n = 1
d: Plasma concentrations in dogs in the 0.3 mg/kg/day group assayed below the limit of quantitation of the assay.
e: n = 2

Confidential

2.6.7.7.5　イヌの低用量1ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs at Low Doses　**Study No:** SN [redacted]218 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.3		1		3		6	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Veterinary Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Physical Examinations										
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis/Urine Chemistry[a]										
Calcium (mg/kg/24 hr)	0/3 (1.4550)	0/3 (1.0747)	0/3 (NA)	2/3* (2.024-3.182)	0/3 (NA)	1/3* (2.300)	0/3 (NA)	1/3* (2.174)	3/3* (2.056-3.777)	3/3* (2.614-3.968)
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology										
Lungs (plus bronchi)										
-alveolar macrophages										
minimal	0/3	3/3	1/3	1/3	0/3	2/3	2/3*	1/3*	2/3*	3/3*
mild	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3*	2/3*	1/3*	0/3
Mesenteric Lymph Nodes										
-vacuolated histiocytes										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3*	2/3*	3/3*	2/3*
Mandibular Lymph Nodes										
-vacuolated histiocytes										
minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3*	1/3*	3/3*	1/3*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: For controls, Week 4 group means are shown; for posaconazole dose groups, incidence followed by value or range of values of affected individuals at Weeks 2 and/or 4.

Confidential

2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Beagle Dogs

Species/Strain: Dog/Beagle
Initial Age: 11 to 15 months
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Duration of Dosing: 182 to 185 days
Special Features: NA
NOAEL: Not determined

Duration of Postdose: NA
Method of Administration: Oral (gavage)
Dosing volume: 5 mL/kg
Vehicle/Formulation: 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose

Study No. SN [redacted]077
Location in CTD: [資料4.2.3.2.8: SN[redacted]077]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics								
Day 1								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µg·hr/mL)	NC[a]	NC[a]	NC[b]	NC[b]	21.1	20.6	41.2	50.7
C_{max} (µg/mL)	BLQ[a]	BLQ[a]	NC[b]	NC[b]	1.07	1.07	2.14	2.58
T_{max} (hr)	NC[a]	NC[a]	NC[b]	NC[b]	10.0	11.0	14.0	14.0
Day 178								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µg·hr/mL)	NC[a]	NC[a]	27.0	21.7	86.1	83.0	183	149
C_{max} (µg/mL)	BLQ[a]	BLQ[a]	1.23	1.03	3.94	3.72	8.02	6.64
T_{max} (hr)	NC[a]	NC[a]	6.5	7.0	6.0	6.67	10.7	6.0
R (Accumulation Factor)	NA	NA	NA[b]	NA[b]	4.21	4.38	4.83	2.98
Day 12 (25 hr postdose, µg/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14.4[c]
Day 12 (27 hr postdose, µg/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14.1[c]	NA
Day 15 (23 hr postdose, µg/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	5.72[c]	NA	NA

M: Male, F: Female, NC: Not able to be calculated, BLQ: below the limit of quantitation of the assay, NA: Not applicable
a: Samples obtained from control dogs assayed below the limit of quantitation of the assay (0.4 µg/mL).
b: Data not amenable to pharmacokinetic analysis due to minimal plasma concentrations of posaconazole in dogs in the 3 mg/kg/day group on Day 1.
c: Plasma concentrations of posaconazole obtained prior to unscheduled death. n = 1.

Confidential

2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験 （原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]077 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	1[a]	1[a]	1[a]
Body Weight[b]	-	-	-	-	-	-	-	-
Decreased Food Consumption	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*[c]	1/4*[c]	2/4*[d]
Physical Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Abnormal stool								
-red-streaked	1/4	1/4	1/4	0/4	1/4	0/4	4/4*[d,e]	3/4*[d,e]
-loose	4/4	2/4	3/4	1/4	2/4	1/4	3/4*[d,e]	3/4*[e]
-mucoid	1/4	2/4	1/4	0/4	1/4	1/4*[c]	4/4*[d,e]	4/4*[d,e]
-yellow-streaked	-	0/4	-	0/4	-	1/4*[c]	-	0/4
-diarrhea	-	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1/4*[e]
-soft	3/4	2/4	3/4	3/4	4/4	1/4	3/4*[e]	3/4*[e]
-scant	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*[c]	0/4	2/4*
-no feces	-	0/4	-	0/4	-	1/4	-	1/4*[c]
Emesis	2/4	1/4	1/4	3/4	2/4	2/4*[d]	1/4*[c]	2/4*[d]
Hypoactive	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*[c]	1/4*[c]	1/4*[c]
Prostrate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*[c]	1/4*[c]

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: 10 mg/kg/day-dosed female found dead during Week 3; two 30 mg/kg/day-dosed dogs sacrificed in moribund condition during Week 2.

b: At end of dosing period no remarkable changes in body weight were observed. One 30 mg/kg/day-dosed female lost 12% of its body weight during Weeks 2 and 3 but recovered to pre-dose body weight by Week 8. The 10 mg/kg/day-dosed female found dead during Week 3 lost 14% of its body weight during the dosing period.

c: Finding occurred only in dogs found dead and/or sacrificed in moribund condition.

d: Incidence includes dogs found dead and/or sacrificed in moribund condition.

e: In comparison to controls, 30 mg/kg/day-dosed dogs had more occurrences of these findings.

Confidential

2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験 （原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]077 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Dehydrated	-	0/4	-	0/4	-	1/4*[a]	-	1/4*[a]
Salivation	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*[a]	1/4*[a]	1/4*[a]
Oral mucosal sore(s)	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	1/4*[a]	1/4*	2/4*[b]
Swollen tonsils	-	0/4	-	0/4	-	1/4*[a]	-	0/4
Prepucial discharge (red/yellow)	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1/4*[a]	-
Hind feet–sores, scabs and/or swellings	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	1/4*[a]	1/4*	0/4
Prolapsed rectum	-	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1/4*
Ocular discharge	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*[a]	1/4*	0/4
Weak appearance	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*[a]	1/4*[a]
Shallow or labored breathing	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*[a]	1/4*[a]	0/4
Hunched posture	-	0/4	-	0/4	-	1/4*[a]	-	0/4
Pale mucous membranes	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1/4*[a]	-
Hyperthermic	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*[a]	1/4*[a]
Cool to touch	-	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1/4*[a]
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related
a: Finding occurred only in dogs sacrificed in moribund condition (Week 2) and/or found dead (Week 3).
b: Incidence includes dogs sacrificed in moribund condition (Week 2) and/or found dead (Week 3).

Confidential

2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験 （原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]077 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Hematology (Week 2/3[a])								
Platelet Count (10^3/μL)	237.5	312.5	245.0	315.0	240.0	198.8 (25*)	216.7 (58*)	240.0 (24*)[b]
White Blood Cell Count (10^3/μL)	9.55	8.18	10.00	7.53	10.20	7.90 (4.2*)	13.13 (4.4*)	10.87 (2.4*)
Lymphocytes (10^3/μL)	3.13	3.13	3.03	2.85	3.80	2.50 (0.6*)	4.07 (0.8*)	2.73 (0.2*)
Neutrophils (10^3/μL)	5.03	3.65	4.80	3.60	4.58	3.55 (1.9*)	7.20 (2.0*)	5.53 (0.9*)
Band Neutrophils (10^3/μL)	0.20	0.08	0.23	0.05	0.08	0.38 (0.9*)	0.27 (0.4*)	0.50 (0.3*)
Metamyelocytes (%)	NA	NA	NA	NA	NA	3*	1*	7*
Myelocytes (%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1*	NA
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	29.38	31.43	32.45	33.38	31.83	35.50 (46.9*)	36.03 (70.3*)	36.70 (86.5*)
Increased Fibrin Degradation Products	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*	1/4*
Giant Platelets	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*	1/4*
Pyknosis	-	0/4	-	0/4	-	1/4*	-	1/4*
Döhle bodies	-	0/4	-	0/4	-	1/4*	-	1/4*
Neutrophil Cytoplasmic Basophilia and Vacuolation	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*	1/4*
Hematology (Week 12)	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (Week 26)	-	-	-	-	-	-	-	-

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined

a: With the exception of platelet count, the increase/decrease/presence of parameters listed were observed only in animals sacrificed in moribund condition (Week 2, 30 mg/kg/day group, one male and one female) or found dead (Week 3, 10 mg/kg/day group, one female). Where appropriate, Week 3 group means are presented for all groups; for the 10 mg/kg/day females and 30 mg/kg/day males and females, the group mean is followed parenthetically by the value of the affected animal sacrificed early (Week 2 value) or found dead (Week 3 value).

b: A decrease in platelet count was also observed in one surviving 30 mg/kg/day female during Week 3 (150 10^3/μL).

Confidential

2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験 （原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]077 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Serum Chemistry (Week 2/3[a])								
Glucose (mg/dL)	109.8	107.8	111.3	111.0	115.3	102.3 (72*)	110.7 (69*)	105.0 (31*)
Urea Nitrogen (mg/dL)	13.0	15.3	11.0	13.8	10.5	18.8 (45*)	9.7 (23*)	12.0 (95*)
Creatinine (mg/dL)	-	0.88	-	0.85	-	0.88	-	0.70 (2.8*)
Aspartate Aminotransferase (U/L)	27.8	-	25.8	-	32.3	-	32.7 (88*)	-
Alanine Aminotransferase (U/L)	27.5	33.3	28.8	32.5	36.0	29.5	74.3* (70*)	56.0*
Alkaline Phosphatase (U/L)	46.0	44.8	59.5	47.5	47.3	186.3 (553*)	47.3 (441*)	147.3* (442*)
Total Bilirubin (mg/dL)	0.30	0.33	0.30	0.33	0.33	0.60 (1.5*)	0.33 (1.5*)	0.33 (1.9*)
Cholesterol (mg/dL)	126.3	144.5	172.8	142.5	158.8	263.0 (587*)	132.7 (340*)	188.3 (433*)
Triglycerides (mg/dL)	22.0	21.3	19.0	23.3	17.3	56.3 (127*)	19.0 (194*)	46.0 (498*)
Globulin (g/dL)	2.43	2.33	2.70	2.53	2.50	2.93 (3.8*)	2.70 (3.6*)	2.73 (3.8*)
Albumin (g/dL)	3.13	3.28	3.10	3.15	3.28	2.85 (2.0*)	2.83* (2.2*)	2.93* (2.2*)
Albumin to Globulin Ratio	1.30	1.40	1.15	1.28	1.33	1.05 (0.5*)	1.07 (0.6*)	1.07 (0.6*)
Sodium (mEq/L)	146.3	146.5	147.3	146.5	147.3	142.5 (129*)	147.7 (139*)	146.3 (141*)
Potassium (mEq/L)	4.85	4.55	4.63	4.88	4.63	4.10 (3.1*)	3.97* (3.2*)	4.07* (4.1*)
Chloride (mEq/L)	113.8	113.3	114.8	114.0	115.0	109.8 (94*)	115.0 (106*)	111.0 (93*)
Phosphorus (mg/dL)	3.98	4.15	4.23	3.80	4.70	3.53	3.90 (3.0*)	3.87

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings

a: With the exception of Alanine Aminotransferase, Alkaline Phosphatase, potassium and albumin levels, increases/decreases in the parameters listed were observed only in animals sacrificed in moribund condition (Week 2, 30 mg/kg/day group, one male and one female) or found dead (Week 3, 10 mg/kg/day group, one female). Where appropriate, Week 3 group means are presented for all groups; for the 10 mg/kg/day females and 30 mg/kg/day males and females, the group mean is followed parenthetically by the value of the affected animal sacrificed early (Week 2 value) or found dead (Week 3 value).

C Confidential

2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験 （原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]077 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Serum Chemistry (Week 12)								
ALT (U/L)	30.8	36.0	33.8	30.3	36.5	38.7	76.3*	45.0*
AP (U/L)	41.8	48.3	58.5	50.0	47.5	53.0	53.3	84.0*
Albumin (g/dL)	2.95	3.05	2.95	2.90	2.98	2.97	2.57*	2.90*
Serum Chemistry (Week 26)								
ALT (U/L)	32.5	29.3	91.5	29.8	34.5	34.7	55.7*	40.7*
AP (U/L)	44.0	58.0	93.8	55.0	47.8	70.0	50.3	92.0*
Albumin (g/dL)	3.25	3.30	3.13	3.15	3.23	3.10	2.73*	3.07*
Pre-ACTH Cortisol[a] (µg/dL)	2.35	2.95	4.50	2.53	2.63[b]	2.07	1.20*[b]	2.60*[b]
Post-ACTH Cortisol[a] (µg/dL)	11.45	12.28	13.70	11.80	9.98	10.47	4.87*	7.03*
Urinalysis/Urine Chemistry (Week 3)								
Volume (mL/kg/24 hr)	45.10	34.93	30.23	44.08	35.33	31.00	53.47*	65.13*
Osmolality (mOs/kg)	1011.3	1169.5	1250.0	1087.8	1007.3	1073.0	596.7*	457.0*
Calcium (mg/kg/24 hr)	1.6885	1.5922	1.5000	1.9735	2.3672	2.4110	6.0340*	3.7713*
Urinalysis/Urine Chemistry (Week 12)								
Volume (mL/kg/24 hr)	29.55	39.35	24.18	36.65	35.60	53.80	47.10*	64.40*
Osmolality (mOs/kg)	1007.0	1130.3	1380.3	1088.5	861.3	801.3	720.3*	636.7*
Calcium (mg/kg/24 hr)	0.9630	2.0547	0.9580	1.8437	2.2375	3.4680	4.2673*	4.7403*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related
a: Cortisol concentrations were determined prior to and at approximately one hour following an intramuscular injection of adrenocorticotrophic hormone (pre-ACTH and post-ACTH, respectively).
b: Value for one animal was below sensitivity limits of test.

C Confidential

2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験 （原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]077 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Urinalysis/Urine Chemistry (Week 26)								
Volume (mL/kg/24 hr)	40.28	54.48	40.60	56.58	34.05	50.37	47.90*	56.07*
Osmolality (mOs/kg)	840.3	877.0	902.3	770.8	883.5	844.7	657.0*	673.7*
Calcium (mg/kg/24 hr)	1.3652	3.0615	2.0465	2.7000	1.8602	3.3297	4.2750*	3.9897*
Organ Weights[a] (%) (Week 27)								
Adrenal Gland	1.50 g	1.32 g	-5	+7	-1	-7[b]	+62[b]*	+12[b]*
Gross Pathology (Week 27)								
Lungs								
-focal discoloration (white or tan)	0/4	1/4	1/4*	3/4*	2/4*	3/4*	3/4*	3/4*
-adhesions/pleura thickened	-	0/4	-	0/4	-	1/4[c]	-	0/4
Oral Cavity/Tongue								
-area depressed and/or erosion/ulcer	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[c]*	1/4[c]*	2/4[d]*
Tonsils/Larynx								
-necrosis	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[c]*	1/4[c]*
-erosion/ulcer	-	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1/4[c]*
Stomach								
-erosion/ulcer	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[c]*	1/4[c]*
Duodenum								
-focal discoloration, red	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[c]*	1/4[c]*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, -: No noteworthy findings
a: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences are shown for the absolute organ weights.
b: Based on an average of three animals
c: Finding occurred only in dogs sacrificed in moribund condition (Week 2) and/or found dead (Week 3).
d: Incidence includes dogs sacrificed in moribund condition (Week 2) and/or found dead (Week 3).

Confidential

2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験 （原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]077 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Jejunum								
-focal discoloration, red	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[a]*	1/4[a]*
Ileum								
-focal discoloration, red	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[a]*	1/4[a]*
Cecum								
-focal discoloration, red	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1/4[a]*	-
Colon								
-erosion/ulcer	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1/4[a]*	-
-necrosis	-	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1/4[a]*
Rectum								
-discoloration, diffuse, red or hemorrhage	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[a]*	1/4[a]*
-erosion/ulcer	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1/4[a]*	-
Penis								
-erosion/ulcer	0/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	1/4[a]*	NA
Thoracic Limb								
-surface, nodular	-	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1/4[a]*
Pelvic Limb								
- erosion/ulcer	-	0/4	-	0/4	-	1/4[a]*	-	0/4
Body Cavities/Diaphragm								
-contents, hemorrhagic fluid	-	0/4	-	0/4	-	1/4[a]*	-	0/4
-fibrin-like coating/surface irregular	-	0/4	-	0/4	-	1/4[a]*	-	0/4

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings, NA: Not applicable
a: Finding occurred only in dogs sacrificed in moribund condition (Week 2) and/or found dead (Week 3).

Confidential

2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験 （原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]077 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Histopathology								
Mandibular Lymph Nodes								
-vacuolated histiocytes								
minimal	0/4	0/4	0/4	1/4*	4/4*	4/4[a]*	4/4[a]*	1/4[b]*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4*
-sinus histiocytosis								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[b]*	1/4*
Thymus								
-vacuolated histiocytes								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4	0/4	0/4
Stomach								
-lymphoid aggregates-vacuolated histiocytes								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[b]*	1/4[b]*
Duodenum								
-lymphoid aggregates-vacuolated histiocytes								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4	0/4	0/4
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[b]*	1/4[b]*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related
a: Incidence includes dogs sacrificed in moribund condition (Week 2) and/or found dead (Week 3).
b: Finding occurred only in dogs sacrificed in moribund condition and/or found dead.

Confidential

2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験 （原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]077 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Jejunum								
-lymphoid aggregates-vacuolated histiocytes								
minimal	0/4	0/4	2/4*	1/4*	2/4*	1/4*	0/4	0/4
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	2/4*	3/4[a]*	4/4[a]*
Colon								
-lymphoid aggregates-vacuolated histiocytes								
minimal	0/4	0/4	1/4*	1/4*	1/4*	1/4*	0/4	0/4
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	1/4*	2/4[a]*	2/4*
moderate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[a]*	0/4	0/4
Ileum								
-lymphoid aggregates-vacuolated histiocytes								
minimal	0/4	0/4	2/4*	3/4*	0/4	1/4*	2/4*	0/4
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	3/4[a]*	2/4[a]*	3/4[a]*
Cecum								
-lymphoid aggregates-vacuolated histiocytes								
minimal	0/4	0/4	3/4*	3/4*	1/4*	1/4*	0/4	0/4
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4*	2/4[a]*	4/4[a]*	3/4[a]*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related
a: Incidence includes dogs sacrificed in moribund condition (Week 2) and/or found dead (Week 3).

Confidential

2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験 （原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]077 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Rectum								
-lymphoid aggregates-vacuolated histiocytes								
mild	NA	NA	NA	NA	NA	1/1[a]*	1/1[a]*	1/1[a]*
Gallbladder								
-lymphoid aggregates-vacuolated histiocytes								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4[a]*
Lungs								
-histiocytic pneumonia								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*	1/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[a]*	1/4*
moderate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[a]*
-foamy alveolar macrophages								
minimal	1/4	1/4	3/4*	1/4*	3/4*	1/4*	2/4[b]*	1/4*
mild	0/4	0/4	1/4*	0/4	1/4*	2/4*	2/4*	2/4*
-fibrosed thrombus								
minimal	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4
Liver								
-Kupffer cell vacuolation								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[a]*	1/4*	2/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4[b]*	0/4

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related
a: Finding occurred only in dogs sacrificed in moribund condition and/or found dead.
b: Incidence includes dogs sacrificed in moribund condition (Week 2) and/or found dead (Week 3).

Confidential

2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験 （原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]077 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Spleen								
-vacuolated histiocytes								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4*	2/4*	4/4[a]*	3/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[a]*	0/4	1/4[a]*
Adrenal Gland – Cortex								
-diffuse hyperplasia-zona fasciculata								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	0/4
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*
Mesenteric Lymph Nodes								
-vacuolated histiocytes								
minimal	0/4	1/4	1/4*	2/4*	2/4*	3/4*	1/4*	2/4[a]*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[a]*	3/4[a]*	2/4*
-sinus histiocytosis								
minimal	0/4	0/4	2/4*	0/4	2/4*	0/4	0/4	1/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4[a]*	1/4*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related
a: Incidence includes dogs sacrificed in moribund condition (Week 2) and/or found dead (Week 3).

C Confidential

2.6.7.7.6　イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験 （原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Six-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]077 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Brain[a]								
-neuronal vacuolation - thalamus								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4
-enlarged axons – medulla oblongata								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	1/4*
Spinal Cord[a]								
-enlarged axons								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	0/4
Small Intestine[a]								
-neuronal vacuolation – ganglia								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	1/4*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined,*: Considered test article-related

a: A blinded re-examination of tissue section slides of brain, spinal cord and small intestine was performed due to the observation of neuronal changes in these tissues in a 12-month oral (gavage) toxicity study of SCH 56592 in beagle dogs (SN [redacted]302).

C Confidential

2.6.7.7.7　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Twelve-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs

Species/Strain: Dog/Beagle
Initial Age: 4 to 6 months
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Duration of Dosing: 384 to 387 days, with the exception of one mid-dose female (376 days)
Special Features: NA
NOAEL: Not determined

Duration of Postdose: NA
Method of Administration: Oral (gavage)
Dosing volume: 5 mL/kg
Vehicle/Formulation: 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose

Study No. SN[redacted]302
Location in CTD: [資料4.2.3.2.9: SN[redacted]302]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3[a]		10[a]		30[a]	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics								
C_{max} (µg/mL)								
Week 6	BLQ[b]	BLQ	1.48	1.09	3.21	3.19	9.47	8.59
Week 26	BLQ	BLQ	1.10	1.19	4.51	3.79	7.34	8.50
Week 55	BLQ	BLQ	1.74	1.68	5.65	5.49	10.3	10.8
T_{max} (hr)								
Week 6	NC	NC	5.0	6.0	6.0	5.0	8.0	6.0
Week 26	NC	NC	6.0	7.0	7.0	6.0	6.7	5.0
Week 55	NC	NC	5.0	4.0	5.0	6.0	5.3	7.0
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µg·hr/mL)								
Week 6	NC	NC	31.5	19.4	70.6	70.1	215	190
Week 26	NC	NC	24.8	25.0	101	84.6	167	192
Week 55	NC	NC	36.6	35.1	128	122	222	247
Week 13[c] (µg/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13.9	NA

M: Male, F: Female, BLQ: below the limit of quantitation of the assay, NC: Not able to be calculated, NA: Not applicable

a: During Week 1 of the study, all posaconazole dose groups received 3 mg/kg/day. During Week 2, the low-dose group received 3 mg/kg/day and the mid- and high-dose groups received 10 mg/kg/day. Starting Week 3, all posaconazole dose groups received the designated total daily dose (3, 10 or 30 mg/kg/day). Dose volumes remained constant (5 mL/kg) and dose concentrations were varied as appropriate.

b: Samples obtained from control dogs assayed below the limit of quantitation of the assay (0.4 µg/mL).

c: Plasma concentration of unscheduled sacrificed dog at approximately 5 hr postdose.

Confidential

2.6.7.7.7　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Twelve-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　　**Study No:** SN [redacted]302 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3[a]		10[a]		30[a]	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	1	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Hunched posture	0/4	-	0/4	-	0/4	-	2[b,c]/4*	-
Hypoactivity	0/4	-	1/4	-	0/4	-	3[b,c]/4*	-
Panting	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1[c]/4*	-
Salivation	0/4	-	0/4	-	0/4	-	2[c]/4*	-
Tremors	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1[c]/4*	-
General Veterinary Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Physical Examinations and Electrocardiography								
Mean blood pressure: arterial (Week 54)	101.0	91.5	100.8	87.3	130.0*	117.3*	111.0*	117.0*
Mean blood pressure: systolic/diastolic (Week 54)	133.8/79.0	110.8/77.8	131.8/79.0	115.5/72.0	156.0/108.5*	139.3/101.0*	132.3/95.0*	142.5/101.3*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: During Week 1 of the study, all posaconazole dose groups received 3 mg/kg/day. During Week 2, the low-dose group received 3 mg/kg/day and the mid- and high-dose groups received 10 mg/kg/day. Starting Week 3, all posaconazole dose groups received the designated total daily dose (3, 10 or 30 mg/kg/day). Dose volumes remained constant (5 mL/kg) and dose concentrations were varied as appropriate.

b: Includes Week 13 unscheduled sacrificed male.

c: Includes the male determined to have had a focus of cavitation (malacia) in the cerebrum, possibly related to test article-related coagulopathy.

Confidential

2.6.7.7.7　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Twelve-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　　**Study No:** SN [redacted]302 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3[a]		10[a]		30[a]	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
Week 12/13								
Red blood cell count ($10^6/\mu L$)[b]	6.88	-	7.13	-	6.93	-	6.93 (5.6*)	-
Hemoglobin (g/dL)[b]	15.28	-	15.98	-	15.48	-	15.15 (12.7*)	-
Hematocrit (%)[b]	42.8	-	44.8	-	43.3	-	43.3 (35*)	-
White blood cells ($10^3/\mu L$)[b]	7.53	-	9.08	-	13.20	-	10.03 (21.8*)	-
Neutrophils ($10^3/\mu L$)[b]	4.30	-	5.08	-	8.50	-	6.38 (15.0*)	-
Monocytes ($10^3/\mu L$)[b]	0.85	-	0.90	-	1.35	-	0.95 (2.2*)	-
Band neutrophils ($10^3/\mu L$)[c]	NA	-	1.00 (n=1)	-	NA	-	2.2* (n=1)	-
Week 52								
Nucleated red blood cells (/100 WBC)	-	1.0 (n=1)	-	NA	-	6.0* (n=1)	-	5.0* (n=1)
Coagulation								
Week 12/13								
Activated partial thromboplastin time (sec)[b]	15.48	-	17.08	-	16.35	-	15.70 (20.4*)	-
Increased fibrinogen/fibrin degradation products	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1/4*[d]	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: During Week 1 of the study, all posaconazole dose groups received 3 mg/kg/day. During Week 2, the low-dose group received 3 mg/kg/day and the mid- and high-dose groups received 10 mg/kg/day. Starting Week 3, all posaconazole dose groups received the designated total daily dose (3, 10 or 30 mg/kg/day). Dose volumes remained constant (5 mL/kg) and dose concentrations were varied as appropriate.

b: Increase or decrease in parameter was observed only in one 30 mg/kg/day-dosed male prior to unscheduled sacrifice at Week 13. For all groups, Week 12 group means are presented; for the 30 mg/kg/day dose group, the group mean is followed parenthetically by the Week 13 value of the unscheduled sacrificed male.

c: Week 12 values (if applicable) are presented.

d: Week 13 unscheduled sacrificed male.

Confidential

2.6.7.7.7　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Twelve-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]302 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3[a]		10[a]		30[a]	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Serum Chemistry[b]								
Week 12								
Globulin (g/dL)	-	0/4 (2.55)	-	0/4 (NA)	-	1/4* (1.9)	-	2/4* (1.9)
Weeks 12 and/or 16								
Total protein (g/dL)	0/4 (5.95)	0/4 (5.85)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	1/4* (4.6)	2/4* (4.8-5.0)[c]	2/4* (4.7-4.9)
Weeks 12, 16 and/or 52								
Alkaline phosphatase (U/L)	0/4 (33.0)	-	0/4 (NA)	-	0/4 (NA)	-	2/4* (247-326)[c]	-
Weeks 12, 13, 16, 24 and/or 52								
Albumin (g/dL)	0/4 (3.38)	0/4 (3.30)	0/4 (NA)	1/4* (2.6-2.8)	0/4 (NA)	1/4* (2.7-2.8)	4/4* (2.3-2.7)[c]	4/4* (2.7-2.8)
Weeks 12 to 52								
Alanine aminotransferase (U/L)	0/4 (40.5)	0/4 (33.8)	1/4* (106)	0/4 (NA)	1/4* (75-80)	1/4* (293)	2/4* (89-364)	2/4* (82-169)
Calcium (mg/dL)	0/4 (10.50)	0/4 (10.35)	0/4 (NA)	1/4* (9.5)	0/4 (NA)	2/4* (9.6-9.9)	3/4* (9.8-9.9)[c]	0/4 (NA)
Potassium (mEq/L)	0/4 (4.63)	0/4 (4.50)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	1/4* (3.7-4.0)	0/4 (NA)	3/4* (3.1-4.2)[c]	4/4* (3.8-4.1)
Weeks 16, 24 and/or 52								
Phosphorus (mg/dL)	0/4 (4.10)	-	0/4 (NA)	-	1/4* (2.8-4.2)	-	1/4* (3.5-4.2)	-
Weeks 24 and 52								
Aspartate aminotransferase (U/L)	0/4 (33.3)	-	0/4 (NA)	-	0/4 (NA)	-	1/4* (60-71)	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable, *: Considered test article-related

a: During Week 1 of the study, all posaconazole dose groups received 3 mg/kg/day. During Week 2, the low-dose group received 3 mg/kg/day and the mid- and high-dose groups received 10 mg/kg/day. Starting Week 3, all posaconazole dose groups received the designated total daily dose (3, 10 or 30 mg/kg/day). Dose volumes remained constant (5 mL/kg) and dose concentrations were varied as appropriate.

b: For controls, the Week 52 group mean values are shown; for the posaconazole dose groups, the incidence is followed parenthetically by the value or range of values seen in affected individual(s).

c: Includes unscheduled sacrificed 30 mg/kg/day-dosed male at Week 13.

Confidential

2.6.7.7.7　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Twelve-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]302 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3[a]		10[a]		30[a]	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Urinalysis/Urine Chemistry								
Weeks 12, 16, 24 and/or 52								
Volume (mL/kg/24 hr)[b]	0/4 (25.68)	0/4 (24.73)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	4/4* (52.8-86.1)	4/4* (81.7-122.4)
Calcium (mg/kg/24 hr)[b]	0/4 (1.0745)	0/4 (1.1662)	1/4* (3.800-7.027)	0/4 (NA)	4/4* (3.330-7.579)	3/4* (4.298-5.403)	4/4* (3.432-8.781)	4/4* (4.515-14.682)
Weeks 12 to 52								
Osmolality (mOs/kg)[c]	0/4 (1358.0)	0/4 (1365.8)	0/4 (1235.3)	0/4 (1325.3)	0/4 (766.8)	0/4 (1048.8)	4/4* (496.7)	4/4* (545.5)
Organ Weights[d] (%)								
Adrenal Gland	1.156 g	1.156 g	-5	+10	+37	+4	+104*	+131*
Lung	87.65 g	74.68 g	-7	-12	-3	-17	+30*	+28*
Gross Pathology								
Adrenal Glands -enlarged	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	3/4*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable, *: Considered test article-related

a: During Week 1 of the study, all posaconazole dose groups received 3 mg/kg/day. During Week 2, the low-dose group received 3 mg/kg/day and the mid- and high-dose groups received 10 mg/kg/day. Starting Week 3, all posaconazole dose groups received the designated total daily dose (3, 10 or 30 mg/kg/day). Dose volumes remained constant (5 mL/kg) and dose concentrations were varied as appropriate.

b: For controls, the Week 52 group mean value is shown; for the posaconazole dose groups, the incidence is followed parenthetically by the value or range of values seen in affected individual(s).

c: For all groups, the incidence is followed by Week 52 group means.

d: At the end of the dosing period. For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown for the absolute organ weights.

Confidential

2.6.7.7.7　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Twelve-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]302 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3[a]		10[a]		30[a]	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Lymph Nodes, Mediastinal								
-enlarged	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	3/4*
Lungs								
-discoloration, pale	2/4	1/4	2/4	2/4	4/4*	4/4*	3/4*	4/4*
Histopathology								
Adrenal Gland								
-vacuolation, zona reticularis, focal								
minimal	0/4	0/4	0/4	1/4*	3/4*	2/4*	1/4*	3/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4	1/4*	1/4*
-hypertrophy, zona fasciculata								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	1/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	3/4*
Brain								
-enlarged, axonal, medulla oblongata								
minimal	1/4	1/4	0/4	0/4	4/4*	0/4	2/4*	2/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	2/4*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: During Week 1 of the study, all posaconazole dose groups received 3 mg/kg/day. During Week 2, the low-dose group received 3 mg/kg/day and the mid- and high-dose groups received 10 mg/kg/day. Starting Week 3, all posaconazole dose groups received the designated total daily dose (3, 10 or 30 mg/kg/day). Dose volumes remained constant (5 mL/kg) and dose concentrations were varied as appropriate.)

C Confidential

2.6.7.7.7　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Twelve-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]302 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3[a]		10[a]		30[a]	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
-vacuolation, neuronal, thalamus								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*
moderate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*
-vacuolation, neuronal, medulla oblongata								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	2/4*
-malacia, cerebrum, cavitated								
moderate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4
Spinal Cord								
-enlarged, axonal								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	1/4*	3/4*	4/4*
Bone Marrow								
-hypercellularity, diffuse								
minimal	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*	4/4*	3/4*	0/4
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: During Week 1 of the study, all posaconazole dose groups received 3 mg/kg/day. During Week 2, the low-dose group received 3 mg/kg/day and the mid- and high-dose groups received 10 mg/kg/day. Starting Week 3, all posaconazole dose groups received the designated total daily dose (3, 10 or 30 mg/kg/day). Dose volumes remained constant (5 mL/kg) and dose concentrations were varied as appropriate.

Confidential

2.6.7.7.7　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Twelve-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　　**Study No:** SN [redacted]302 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3[a]		10[a]		30[a]	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Epididymides		NA		NA		NA		NA
-cellular debris, spermatic, lumen								
minimal	1/4		3/4*		3/4*		2/4*	
mild	0/4		0/4		0/4		1/4*	
Kidneys								
-basophilia, cortical tubule, focal								
minimal	1/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	3/4*	3/4*
Lymph Nodes								
-vacuolation, macrophage								
minimal	0/4	0/4	0/4	2/4*	1/4*	0/4	0/4	0/4
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4*	4/4*	2/4*	2/4*
moderate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	1/4*
Liver								
-vacuolation, Kupffer cell, periportal								
minimal	0/4	0/4	2/4*	1/4*	1/4*	0/4	3/4*	1/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4*	0/4	1/4*	1/4*
moderate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: During Week 1 of the study, all posaconazole dose groups received 3 mg/kg/day. During Week 2, the low-dose group received 3 mg/kg/day and the mid- and high-dose groups received 10 mg/kg/day. Starting Week 3, all posaconazole dose groups received the designated total daily dose (3, 10 or 30 mg/kg/day). Dose volumes remained constant (5 mL/kg) and dose concentrations were varied as appropriate.

Confidential

2.6.7.7.7　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Twelve-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]302 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3[a]		10[a]		30[a]	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Lung								
-accumulation, macrophage, vacuolated								
minimal	1/4	2/4	3/4	4/4	0/4	0/4	1/4	2/4
mild	1/4	1/4	0/4	0/4	4/4*	4/4*	3/4*	1/4*
moderate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*
-cellular infiltration, lymphohistiocytic, focal								
minimal	1/4	0/4	1/4	0/4	1/4	1/4	0/4	0/4
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*
moderate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	3/4*
-pneumonia, suppurative, focal								
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*
Large Intestine								
-vacuolation, macrophage, GALT[b]								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	2/4*
-lymphadenitis, suppurative, GALT								
moderate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4
Small Intestine								
-vacuolation, neuronal								
minimal	0/4	0/4	2/4*	0/4	3/4*	3/4*	3/4*	2/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4	0/4	2/4*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: During Week 1 of the study, all posaconazole dose groups received 3 mg/kg/day. During Week 2, the low-dose group received 3 mg/kg/day and the mid- and high-dose groups received 10 mg/kg/day. Starting Week 3, all posaconazole dose groups received the designated total daily dose (3, 10 or 30 mg/kg/day). Dose volumes remained constant (5 mL/kg) and dose concentrations were varied as appropriate.

b: GALT: Gut-associated lymphoid tissue

Confidential

2.6.7.7.7　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Twelve-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]302 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3[a]		10[a]		30[a]	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
-vacuolation, macrophage, GALT[b]								
minimal	0/4	0/4	4/4*	2/4*	0/4	1/4*	3/4*	3/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4*	3/4*	1/4*	1/4*
Spleen								
-atrophy, lymphoid								
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4
-vacuolation, macrophage								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4*	4/4*	3/4*	4/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4
Thymus								
-vacuolation, macrophage								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	0/4
-atrophy, lymphoid								
minimal	0/4	2/4	1/4	1/4	0/4	0/4	0/4	1/4
mild	1/4	1/4	2/4	1/4	2/4	3/4	2/4*[c]	2/4
moderate	0/4	0/4	1/4*	1/4*	1/4*	1/4*	0/4	0/4
severe	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4	1/4*	1/4*
Testes		NA		NA		NA		NA
-atrophy, seminiferous tubule								
minimal	0/4		1/4*		1/4*		1/4*	
mild	0/4		0/4		2/4*		1/4*	

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: During Week 1 of the study, all posaconazole dose groups received 3 mg/kg/day. During Week 2, the low-dose group received 3 mg/kg/day and the mid- and high-dose groups received 10 mg/kg/day. Starting Week 3, all posaconazole dose groups received the designated total daily dose (3, 10 or 30 mg/kg/day). Dose volumes remained constant (5 mL/kg) and dose concentrations were varied as appropriate.

b: GALT: Gut-associated lymphoid tissue

c: Week 13 unscheduled sacrificed male considered test article-related due to early sacrifice in this 30 mg/kg/day-dosed male.

Confidential

2.6.7.7.7　イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Twelve-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of SCH 56592 in Beagle Dogs　**Study No:** SN [redacted]302 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3[a]		10[a]		30[a]	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
-alteration, seminiferous tubule, focal		NA		NA		NA		NA
minimal	1/4		4/4*		2/4*		3/4*	
mild	0/4		0/4		1/4*		1/4*	
Lacrimal Glands			NA	NA	NA	NA		
-thrombosis, focal								
minimal	0/4	0/4					1/4*	0/3
Ultrastructural Pathology[b]					NA	NA		
Brain, Thalamus								
-vacuolated neurons with myeloid bodies								
moderate	0/1	0/1	0/4	0/4			2/2*	1/1*
Brain, Medulla Oblongata								
-vacuolated neurons with myeloid bodies								
mild	0/1	0/1	0/4	0/4			0/2	1/1*
-enlarged axons with myeloid bodies and/or lipofuscin granules								
moderate	0/1	0/1	0/4	0/4			2/2*	1/1*
Small Intestine		NA		NA	NA	NA		
-autonomic nerve ganglia, vacuolated neurons with myeloid bodies								
minimal	0/1		2/2*				0/1	0/1
mild	0/1		0/2				1/1*	1/1*
Blood Culture: All inoculated blood culture plates for the 30 mg/kg/day-dosed male sacrificed during Week 13 were negative (no colony forming units).								

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: During Week 1 of the study, all posaconazole dose groups received 3 mg/kg/day. During Week 2, the low-dose group received 3 mg/kg/day and the mid- and high-dose groups received 10 mg/kg/day. Starting Week 3, all posaconazole dose groups received the designated total daily dose (3, 10 or 30 mg/kg/day). Dose volumes remained constant (5 mL/kg) and dose concentrations were varied as appropriate.

b: Sections of the brain (medulla oblongata and thalamus) and Auerbach's plexus of the small intestine from selected animals in the control, low-dose and high-dose group were processed for ultrastructural examination.

C Confidential

2.6.7.7.8　イヌの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用溶液）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous Infusion Toxicity study in Dogs

Species/Strain: Dog/Beagle
Initial Age: 31 to 35 weeks
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: 3 months
Duration of Postdose: NA
Method of Administration: Intravenous infusion
Dose Volume: 5 mL/kg
Vehicle Formulation: 5% Dextrose for injection
Study No. TT #[redacted]-1062
Location in CTD: [資料4.2.3.2.10: tt[redacted]1062]
GLP Compliance: Yes[a]
Special Features: Exploratory Magnetic Resonance Imaging (MRI) examinations were conducted on the brain during pretest and at Study Weeks 3, 7 and 12-13
NOAEL: 9 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		9	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics[b]				
Day 1 (Plasma)				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	NC	NC	51100	47900
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	5400	4380
T_{max} (hr)	NC	NC	0.25	0.25
Week 7 (Plasma)				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	NC	NC	167000	139000
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	11600	10100
T_{max} (hr)	NC	NC	0.25	0.25
Week 14 (Cerebral spinal fluid, ng/mL)	BLQ	BLQ	7.43	4.10
Week 14 (Brain, ng/mL)	BLQ	BLQ	2442.29	1359.61

M: Male, F: Female, NC: Not able to be calculated, BLQ: below the limit of quantitation of the assay, NA: Not applicable
a: Except for the MRI examinations and bioanalysis of cerebral spinal fluid (CSF) and brain samples.
b: Posaconazole concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 20 ng/ml) of the bioanalytical method.

Confidential

2.6.7.7.8　イヌの3ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用溶液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous Infusion Toxicity study in Dogs　　**Study No:** TT #[redacted]-1062 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		9	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4
Noteworthy Findings				
Mortality	-	-	-	-
Body Weight[a] (kg)	9.8	7.7	9.7	7.2
Body Weight Gain[b] (kg)	0.8	1.2	0.7	1.1
Clinical Observations	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-
Brain Weights	-	-	-	-
Gross Examination				
-Lungs, pale foci[c]	0/4	0/4	3/4	4/4
Histomorpholgic Examination of Brain	-	-	-	-
MRI Examination of Brain	-	-	-	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined
a: Group means are shown at the end of dosing period (Week 13).
b: Group means are shown for body weight change between pretest period and weight obtained in Study Week 13.
c: Considered likely due to phospholipidosis

C Confidential

2.6.7.7.9　サルの1ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus
Initial Age: Adult
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Duration of Dosing: 28 or 29 days
Special Features: NA
NOAEL: Not determined

Duration of Postdose: NA
Method of Administration: Oral (gavage)
Dosing volume: 5 mL/kg
Vehicle/Formulation: 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose

Study No. SN[redacted]281
Location in CTD: [資料4.2.3.2.11: SN[redacted]281]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics										
Day 0										
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	650	530	1110	883	1280	1100	2960	1310
T_{max} (hr)	NA	NA	11.3	7.00	24.0	19.8	24.0	15.5	24.0	24.0
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	NA	NA	10400	8700	15400	14900	20300	17100	37900	22600
Day 27										
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	1650	899	3210	2610	3240	2390	4530	3700
T_{max} (hr)	NA	NA	3.25	4.75	3.25	4.75	3.00	4.75	8.00	1.25
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	NA	NA	31500	15400	64200	55500	67700	51500	94600	72600
R (Accumulation Ratio)	NA	NA	2.92	1.78	4.14	4.08	3.42	3.16	2.51	3.20

M: Male, F: Female, NA: Not applicable

Confidential

2.6.7.7.9　サルの1ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys　**Study No:** SN [redacted] 281 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
General Veterinary Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Physical Examinations (Body Temperature, Respiration Rate, Heart Rate, Blood Pressure)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (Weeks 1, 2 and/or 4)										
Red blood cell count ($10^6/\mu L$)[a]	0/4 (6.485)	0/4 (6.410)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	3/4* (5.31-5.88)	2/4* (4.90-5.87)
Hemoglobin (g/dL)[a]	0/4 (12.40)	0/4 (11.90)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	3/4* (9.6-10.9)	2/4* (9.1-10.5)
Hematocrit (%)[a]	0/4 (37.40)	0/4 (36.40)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	3/4* (28.8-33.0)	2/4* (29.1-32.8)
Reticulocyte count (%)[a]	0/4 (0.52)	0/4 (0.66)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	2/4* (1.2-1.6)	1/4* (1.5)
Absolute monocyte count ($10^3/\mu L$)[b]	0.50	0.63	0.82*	1.05*	1.67*	1.70*	1.39*	0.90*	1.87*	1.54*
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable, *: Considered test article-related

a: For controls, incidence followed parenthetically by Week 4 group means; for posaconazole dose groups, incidence followed by value or range of values of affected individuals.

b: Values represent Week 4 group means.

Confidential

2.6.7.7.9　サルの1ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys　**Study No:** SN [redacted] 281 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Serum Chemistry[a] (Weeks 1, 2 and/or 4)										
Albumin (g/dL)	0/4 (4.35)	0/4 (4.40)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	1/4* (2.9-3.1)	1/4* (2.9)
Total protein (g/dL)	0/4 (7.90)	0/4 (7.63)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	1/4* (6.9)	1/4* (6.8)
Albumin/globulin ratio	0/4 (1.25)	0/4 (1.37)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	0/4 (NA)	1/4* (0.5-0.6)	1/4* (0.7)
Calcium (mg/dL)	-	0/4 (9.93)	-	0/4 (NA)	-	0/4 (NA)	-	0/4 (NA)	-	3/4* (7.9-8.6)
Urinalysis/Urine Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights[b] (%)										
Adrenal Gland	0.456 g	0.472 g	+45*	+22	+77*	+29	+64*	+43*	+51*	+60*
Liver	60.31 g	-	+10	-	+5	-	+10	-	+34*	-
Heart	12.10 g	-	+6	-	+8	-	+3	-	+18*	-
Gross Pathology										
Adrenal Gland -enlarged	-	0/4	-	0/4	-	0/4	-	0/4	-	1/4*
Histopathology										
Lungs -accumulation, alveolar, macrophage, multifocal minimal	1/4	0/4	2/4	1/4	1/4	1/4	0/4	1/4	3/4*	1/4

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable, *: Considered test article-related -: No noteworthy findings

a: For controls, incidence followed parenthetically by Week 4 group means; for posaconazole dose groups, incidence followed by value or range of values of affected individuals.

b: At the end of the dosing period. For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown for the absolute organ weights.

Confidential

2.6.7.7.9　サルの1ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys　**Study No:** SN [redacted]281 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		45		90		180	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Lymph Nodes										
-aggregate(s), macrophage, medullary										
minimal	0/4	0/4	3/4	1/4	2/4	1/4	1/4	1/4	1/4	4/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
-apoptosis, lymphocyte, lymphoid nodule										
minimal	0/4	0/4	2/4*	0/4	3/4*	1/4*	4/4*	3/4*	3/4*	3/4*
Spleen										
-vacuolation, macrophage										
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4	4/4*	1/4*	2/4*	2/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	2/4*	0/4	0/4	1/4*	1/4*
Bone Marrow										
-vacuolation, macrophage										
minimal	0/4	0/4	1/4*	1/4*	4/4*	2/4*	1/4*	2/4*	2/4*	2/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*
Liver										
-hypertrophy, Kupffer cell, vacuolated										
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4*	2/4*	2/4*	1/4*	2/4*	2/4*
mild	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	0/4

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

Confidential

2.6.7.7.10　サルの1ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用溶液）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 28-Day Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study with SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Postdose:** NA	**Study No.** SN [redacted]110
Initial Age: 33 to 50 months	**Method of Administration:** Intravenous infusion	**Location in CTD:** [資料4.2.3.2.12: SN[redacted]110]
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Dosing volume:** 5 mL/kg	**GLP Compliance:** Yes
Duration of Dosing: 29 days	**Vehicle Formulation:** 5% Dextrose for injection	
Special Features: NA		
NOAEL: 4 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		4		8		12	
Number of Toxicity Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)								
Day 1	NC	NC	12100	12200	30100	33100	55300	48800
Day 27	NC	NC	24100	22700	113000	133000	220000	237000
Noteworthy Findings								
Mortality	-	-	-	-	-	-	-	1/4*
Body Weight[a] (kg)	3.3	2.9	3.4	3.1	3.2	2.9	3.2	2.9
Body Weight Gain[a] (kg)	-0.1	0.0	0.1	0.0	-0.1	-0.2	-0.1	-0.2
Clinical Observations[b]	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Physical Examinations (Body Temperature, Respiration Rate, Heart Rate, Blood Pressure)	-	-	-	-	-	-	-	-

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, NC: Not able to be calculated due to below the limit of quantitation of the assay (10 ng/mL), -: No noteworthy findings
*: Considered test article-related
a: At end of dosing period. Body weight gain between Days 1-30.
b: Excluding signs to be considered to be incidental or related to the surgical procedure.

Confidential

2.6.7.7.10　サルの1ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用溶液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 28-Day Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study with SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys **Study No:** SN [redacted]110 (continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		4		8		12	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry								
Albumin (g/dL)	4.5	4.4	4.6	4.1	4.1	4.2	3.6*	3.7*
Total protein (g/dL)	7.6	7.7	7.9	7.4	7.4	7.8	6.8*	7.0*
Albumin/globulin ratio	1.4	1.4	1.4	1.2	1.2	1.2	1.1*	1.2*
Calcium (mg/dL)	10.1	10.2	9.8	9.6	9.1	9.5	9.0*	9.0*
Urinalysis/Urine Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%)								
Adrenal	-	0.531 g	-	-2.4	-	+33.9	-	+53.9*
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology[a]								
Adrenal, Cortex								
-Single cell necrosis								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4*	2/4*	2/4*	2/4*
slight	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	1/4*
-Infiltrate, lymphocytes/ macrophages								
minimal	0/4	3/4	0/4	3/4	4/4*	1/4*	1/4*	1/4*
slight	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4*	3/4*	2/4*
-Congestion/hemorrhage/edema								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	2/4*	2/4*	0/4
-Decreased Vacuolation, zona fasciculata								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	1/4*	0/4	0/4
slight	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	3/4*	3/4*	2/4*
moderate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: The following organs/tissues were examined microscopically: All processed organs/tissues collected from all monkeys, as well as the monkey that was sacrificed prior to scheduled necropsy; and all gross observations.

C Confidential

2.6.7.7.10　サルの1ヵ月間静脈内投与毒性試験（静注用溶液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 28-Day Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study with SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys **Study No:** SN [redacted]110 (continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		4		8		12	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
-Hyperplasia/hypertrophy, zona fasciculata								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4	2/4*	1/4*
slight	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	2/4*	1/4*	0/4
moderate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	1/4*	2/4*
-Atrophy, zona reticularis								
slight	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*	0/4	0/4
moderate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	2/4*	2/4*
marked	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4*	1/4*	2/4*	1/4*
-Atrophy, zona glomerulosa								
minimal	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*	1/4*	0/4
slight	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*	3/4*	3/4*
moderate	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4	0/4
Vacuolated Macrophages (Phospholipidosis)								
Aorta	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	2/4*	3/4*	3/4*
Ileum	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4*	3/4*	3/4*	1/4*
Liver	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4	1/4*
Lung Alveoli	1/4	1/4	3/4*	1/4	4/4*	3/4*	4/4*	3/4*
Mandibular Lymph node	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4*	4/4*	4/4*	3/4*
Mesenteric Lymph Node	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4*	4/4*	2/4*	2/4*
Spleen	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4*	3/4*	4/4*	3/4*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Species/Strain: Monkey/cynomolgus **Initial Age:** Juvenile to young adult **Date of First Dose:** [redacted] J[redacted] 20[redacted]	**Duration of Postdose:** 25 days (30 mg/kg/day dose group), 38 or 39 days (dextrose control group) or four weeks (dextrose control, placebo control and 15 mg/kg/day dose groups) **Method of Administration:** Intravenous injection (bolus)	**Study No.** SN[redacted]308 **Location in CTD:** [資料4.2.3.2.15: SN[redacted]308]
Dosing volume: 0.8 to 3.0 mL/kg	**Vehicle/Formulation:** 5% (w/v) Dextrose for Injection	**GLP Compliance:** Yes[a]

Duration of Dosing: 55 days (three monkeys/sex in the dextrose control group and all remaining monkeys in the 30 mg/kg/day dose group) or for 92 or 93 days (three monkeys/sex in the dextrose control group and all remaining monkeys in the placebo control, 8 mg/kg/day and 15 mg/kg/day dose groups)
Special Features: Immunohistochemical detection of platelet antigen CD61 in the spleen
NOAEL: Not determined

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6[b]	F:6[b]	M:4[c]	F:4[c]	M:4[d]	F:4[d]	M:4[e]	F:4[e]	M:6[f]	F:6[f]
Toxicokinetics $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)[g]										
Day 0	NC		NC		24600		41500		77000	
Day 33	NC		NC		129000		205000		270000	
Day 90	NC		NC		123000		243000[h]		NA	

M: Male, F: Female, NC: Not able to be calculated due to below the limit of quantitation of the assay (10 ng/mL), NA: Not applicable
a: GLP compliant with the exception of determinations of serum aldosterone, plasma adrenocorticotrophic hormone, and urine cortisol and aldosterone performed by [redacted]
b: Three randomly chosen monkeys/sex in the dextrose control group were dosed for 55 consecutive days, retained for a 38- or 39-day postdose period, and sacrificed during Week 14. The remaining monkeys in the dextrose control group were dosed for three months, retained for a four-week postdose period, and sacrificed during Week 18.
c: Two randomly chosen monkeys/sex in the placebo control group were dosed for three months, retained for a four-week postdose period, and sacrificed during Week 18. The remaining monkeys in the placebo control group were dosed for three months and sacrificed during Week 14.
d: All monkeys in the 8 mg/kg/day dose group were dosed for three months and sacrificed during Week 14.
e: Two selected monkeys/sex in the 15 mg/kg/day dose group were dosed for three months and designated for sacrifice after a four-week postdose period. The two selected males were sacrificed in poor condition during the postdose period. The two selected females were sacrificed as scheduled during Week 18. The remaining surviving monkeys in the 15 mg/kg/day dose group were dosed for three months and sacrificed during Week 14.
f: Monkeys in the 30 mg/kg/day dose group were dosed for up to 55 consecutive days. One male and three females were found dead or sacrificed in poor condition during the dosing period. Surviving monkeys were designated for sacrifice after a 25-day postdose period. Three males were sacrificed in poor condition during the postdose period. The remaining surviving monkeys were sacrificed as scheduled during Week 12.
g: Male and female combined data (n = 8/dose group unless otherwise noted).
h: n = 7.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted] 308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Noteworthy Findings										
Mortality	0	0	0	0	0	0	3*,[a]	0	4*,[a]	3*,[a]
Body Weight[b] (%)										
Week 9[c]	4.2 kg	3.0 kg	+4.8	+3.3	-14.3	-3.3	-7.1	-3.3	-7.1	+3.3*,[e]
Week 14[d]	4.3 kg	3.0 kg	+4.7	0	-18.6	-3.3	-16.3	-6.7	NA	NA
Body Weight Gain[b] (%)										
Week 9[c]	0.1 kg	-0.1 kg	+100	0	-300	0	-100	0	-300	-300*,[e]
Week 14[d]	0.2 kg	-0.1 kg	+50	100	-250	0	-250	100	NA	NA
Food Consumption										
Decreased	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/6	2/6*,[f]

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined

a: Mortality was attributed to a posaconazole-related adrenal cortical insufficiency.

b: For the dextrose control group, group means are shown. For the placebo control and posaconazole dose groups, percent differences from dextrose controls are shown.

c: Two days after end of dosing for three randomly selected monkeys/sex in the dextrose control group and all remaining monkeys in the 30 mg/kg/day dose group.

d: End of dosing for the remaining monkeys in the dextrose control group, all monkeys in the placebo control group, and remaining monkeys in the 8 and 15 mg/kg/day dose groups.

e: No test article-related effect on group mean. Individual body weight losses related to administration of posaconazole occurred in three females in the 30 mg/kg/day dose group that were found dead or sacrificed in poor condition during Week 2 or 6. These females each had a body weight loss of 7.4% to 11.1% in the week prior to death.

f: Noted prior to death or unscheduled sacrifice.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted] 308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Clinical Observations[a]										
Swelling, eye(s), bilateral	0/6	0/6	0/6	0/6	3/4*	1/4*	3/4*	2/4*	5/6*	3/6*
Swelling, eyelid(s), bilateral	0/6	0/6	0/6	0/6	1/4*	0/4	1/4*	0/4	1/6*	0/6
Erythema, eye(s), bilateral	0/6	0/6	0/6	0/6	1/4*	0/4	3/4*	2/4*	3/6*	1/6*
Limping	0/6	0/6	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	0/6	1/6*
Swelling, hindlimb(s)	0/6	0/6	0/6	1/6	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/6	2/6*
Hunched appearance	0/6	0/6	0/6	0/6	0/4	0/4	1/4*	0/4	3/6*	0/6
Tremors[b]	0/6	0/6	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	0/6	1/6*
Weakness[b]	0/6	0/6	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	0/6	1/6*
Dehydration[b]	0/6	0/6	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	0/6	1/6*
Hypoactivity[b]	0/6	0/6	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	1/6*	1/6*
Cool to touch[b]	0/6	0/6	0/6	0/6	0/4	0/4	1/4*	0/4	0/6	0/6
Shivering[b]	0/6	0/6	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	1/6*	0/6
Pale mucous membranes[b]	0/6	0/6	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	1/6*	0/6
Decreased body temperature[b,c]	0/6	0/6	0/6	0/6	0/4	0/4	1/4*	0/4	1/6*	1/6*
Decreased heart rate[b,d]	0/6	0/6	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	1/6*	1/6*
Oral cavity, hemorrhage from gingiva[b]	0/6	0/6	0/6	0/6	0/4	0/4	1/4*	0/4	0/6	0/6

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Includes observations at unscheduled veterinary examinations.

b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in poor condition.

c: At unscheduled veterinary examination only. Temperature ranged from 90.8 to 98.6°F in animals with test article-related effects on body temperature.

d: At unscheduled veterinary examination only. The 30 mg/kg/day-dosed male had a test article-related heart rate of 170 beats per minute.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Ophthalmoscopy										
Eyelid - blepharedema, bilateral										
- Week 5	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	0/4	1/6*	0/6
- Week 13	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4	NA	NA
Scheduled General Veterinary Examinations										
Temperature (°F)										
- Week 5	101.1	100.4	101.2	100.8	100.8	101.5	100.2	100.6	99.8*	98.3*
- Week 13	100.8	100.7	100.5	100.4	100.5	101.8	99.0*	99.8*	NA	NA
Oral cavity, hemorrhage from gingiva, mild										
- Week 13	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*[,a]	0/4	NA	NA
Continuous murmur										
- Week 13	0/6	0/6	0/4	0/4	1/4*[,b]	0/4	0/4	0/4	NA	NA
Physical Examinations										
Systolic blood pressure	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diastolic blood pressure	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mean arterial blood pressure	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart rate (bpm)										
- Week 5	227.6	238.0	228.0	238.3	220.2	234.7	198.5*	215.7	211.0*	189.5*
- Week 8	209.1	224.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	200.0*	198.9*
- Week 9	225.8	241.3	212.2	231.3	221.8	229.3	191.8*	192.2*	NA	NA
- Week 12	232.0	239.3	202.3	230.5	211.5	229.0	174.0*	195.5*	NA	NA

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable, -: No noteworthy findings

a: Animal subsequently sacrificed in poor condition.

b: Because there were no findings in the atrioventricular valve, this cardiovascular murmur was considered to be secondary to test article-related anemia.

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Electrocardiography										
RR interval (seconds)[a]										
- Week 5	0.239-0.326	0.242-0.293	0.220-0.327	0.237-0.283	0.242-0.325	0.225-0.273	0.271-0.352*	0.266-0.299	0.250-0.328*	0.253-0.357*
- Week 6[b]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.358*
- Week 8	0.240-0.328	0.259-0.282	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.275-0.318*	0.263-0.334*
- Week 9	0.255-0.274	0.243-0.266	0.234-0.366	0.204-0.275	0.264-0.293	0.233-0.265	0.264-0.328*	0.262-0.337*	NA	NA
- Week 12	0.259-0.287	0.239-0.247	0.254-0.448	0.238-0.282	0.243-0.305	0.238-0.272	0.297-0.343*	0.277-0.333*	NA	NA
Hematology										
Red blood cells (M/μL)[c]										
- Week 4	7.107	6.635	6.345	6.145	6.878	6.473	6.438	6.138	6.282	6.174*
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.57*
- Week 8	7.145	6.385	6.865	6.298	6.245*	6.378	5.248*	5.713*	4.860*	5.293*
- Week 12	7.313	6.718	6.810	6.515	5.928*	6.503	4.800*	5.305*	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.66*	NA	NA	NA
Hemoglobin (g/dL)[c]										
- Week 4	13.60	12.20	12.50	12.55	13.70	11.98	12.53	12.23	12.55	11.46*
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7.29*
- Week 8	13.65	11.85	13.50	12.65	12.60*	11.80	10.56*	11.78*	10.10*	10.50*
- Week 12	13.85	12.43	13.48	13.10	12.03*	12.08	10.06*	11.53*	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.30*	NA	NA	NA

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: Range of individual values.

b: Collected on the day prior to sacrifice of animal in poor condition.

c: Group means are presented for scheduled intervals (Weeks 4, 8 and 12, as applicable). Individual values obtained on the day of sacrifice are presented for unscheduled intervals (Weeks 6 and 13, as applicable). For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Hematocrit (%)[a]										
- Week 4	41.18	37.22	37.33	36.22	40.22	36.88	36.85	36.60	37.02	34.54*
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	21.60*
- Week 8	41.05	35.90	40.33	36.95	36.78*	36.03	30.90*	34.90*	29.52*	31.27*
- Week 12	41.77	37.63	39.98	37.98	35.33*	36.75	29.65*	33.05*	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	18.6*	NA	NA	NA
Mean cell volume (fL)[a]										
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	60.4*
- Week 8	57.67	56.37	58.83	58.80	58.88	56.65	59.34*	61.25*	60.98*	59.37*
- Week 12	57.33	56.10	58.70	58.40	59.60	56.60	62.60*	62.60*	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	69.7*	NA	NA	NA
Reticulocytes (M/μL)[a]										
- Week 8	0.0271	0.0239	0.0204	0.0313	0.0289	0.0275	0.0666*	0.0338*	0.0620*	0.0418*
- Week 12	0.0363	0.0262	0.0280	0.0327	0.0458	0.0293	0.0897*	0.0360*	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.1545*	NA	NA	NA
Polychromasia										
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*
- Week 8	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4*	0/4	2/6*	0/6
- Week 12	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA	NA	NA
Macrocytosis										
- Week 8	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*	5/6*	0/6
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA	NA	NA

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined

a: Group means are presented for scheduled intervals (Weeks 4, 8 and 12, as applicable). Individual values obtained on the day of sacrifice are presented for unscheduled intervals (Weeks 6 and 13, as applicable). For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Platelets (K/μL)[a]										
- Week 4	445.3	539.8	447.5	547.3	494.0	453.8	363.3*	415.8*	255.0*	234.8*
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	44.0*
- Week 8	425.2	499.0	383.3	508.3	563.8	466.3	315.8*	380.0*	180.5*	196.0*
- Week 12	360.5	465.8	400.8	469.0	486.5	502.5	243.4*	335.8*	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	127.0*	NA	NA	NA
White blood cells (K/μL)[a]										
- Week 4	12.93	8.42	15.10	8.86	14.85*	12.98*	16.20*	16.63*	21.97*	18.16*
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17.20*
- Week 8	12.16	8.86	13.15	9.63	14.40*	10.22*	16.05*	12.69*	20.78*	16.13*
- Week 12	13.43	9.46	12.30	11.68	20.85*	12.28*	13.18	15.95*	NA	NA
Lymphocytes (K/μL)[a]										
- Week 4	5.86	3.40	5.43	4.72	7.12	4.95	9.29*	7.63*	8.98*	10.00*
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10.18*
- Week 8	5.47	3.17	5.56	5.31	6.72	3.92	8.05*	6.98*	10.38*	9.30*
- Week 12	5.94	3.61	5.42	5.82	8.10*	6.54*	6.82*	6.97*	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.63*	NA	NA	NA

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: Group means are presented for scheduled intervals (Weeks 4, 8 and 12, as applicable). Individual values obtained on the day of sacrifice are presented for unscheduled intervals (Weeks 6 and 13, as applicable). For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted] 308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Neutrophils (K/μL)[a]										
- Week 4	6.20	3.84	8.09	3.22	0/4	1/4 (10.1)*	0/4	1/4 (15.3)*	3/6 (10.0-26.0)*	1/5 (9.8)*
- Week 8	5.64	4.42	6.30	2.79	0/4	0/4	0/4	0/4	1/6 (11.7)*	0/3
- Week 12	6.23	4.64	5.75	4.15	1/4 (10.3)*	0/4	0/4	1/4 (12.1)*	NA	NA
Eosinophils (K/μL)[b]										
- Week 4	0.10	0.35	0.25	0.25	0.55*	0.39	0.46*	0.59*,[c]	1.15*	1.61*
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.92*
- Week 8	0.18	0.41	0.29	0.63	0.85*	0.36	0.75*	0.46*,[c]	1.53*	1.67*
- Week 12	0.37	0.39	0.18	0.76	0.94*	0.28	0.69*	0.50	NA	NA
Monocytes (K/μL)[b]										
- Week 4	0.74	0.81	1.29	0.66	2.45*	2.04*	1.92*	1.45*	2.52*	1.36*
- Week 8	0.85	0.82	0.96	0.88	2.44*	1.75*	2.30*	1.49*	2.02*	1.26*
- Week 12	0.85	0.80	0.92	0.94	3.37*	1.06*	1.87*	1.70*	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.07*	NA	NA	NA

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: Group means are presented for the dextrose control and placebo control groups. For the posaconazole dose groups, incidence of affected monkeys is shown, followed by the range of values for affected individuals only. For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

b: Group means are presented for scheduled intervals (Weeks 4, 8 and 12, as applicable). Individual values obtained on the day of sacrifice are presented for unscheduled intervals (Weeks 6 and 13, as applicable). For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

c: No test article-related effect on group mean. An increased number of eosinophils (0.9 K/μL) was noted for two females at 15 mg/kg/day during Week 4 and for one female at 15 mg/kg/day during Week 8.

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted] 308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Bone Marrow Cytology										
Accumulation of vacuolated macrophages minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*[,a]
Coagulation										
D-dimer (µg/mL)[b]										
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.570*
- Week 8	0.482	0.598	0.330	0.330	0.760	0.348	1.290*	0.923	1.117*	1.253*
- Week 12	0.933	0.457	0.423	0.350	0.810	0.710	1.380*	0.963	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.520*	NA	NA	NA
Serum Chemistry										
Glucose (mg/dL)[b]										
- Week 4	92.2	70.8	79.0	64.5	78.8	100.0	64.3*	91.5	67.2*	76.8
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	19.0*
- Week 8	82.2	69.7	100.0	70.8	96.3	99.5	65.3*	78.8	66.2*	57.7*
- Week 12	84.8	88.3	77.3	78.0	92.0	104.5	51.0*	77.3	NA	NA
Blood urea nitrogen (mg/dL)[c]										
- Week 8	19.3	19.2	20.0	18.0	1/4[d]	0/4	0/4	0/4	2/6 (33-41)*	0/3
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 (31)*	NA	NA	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Collected on day of sacrifice due to poor condition

b: Group means are presented for scheduled intervals (Weeks 4, 8 and 12, as applicable). Individual values obtained on the day of sacrifice are presented for unscheduled intervals (Weeks 6 and 13, as applicable). For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

c: Group means are presented for the dextrose control and placebo control groups. For the posaconazole dose groups, incidence of affected monkeys is shown, followed by the range of values for affected individuals only.

d: A high blood urea nitrogen value in one male was not attributed to posaconazole administration since it was also noted during the pretest period.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Total protein (g/dL)[a]										
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.20*
- Week 8	7.65	7.65	8.33	7.73	7.08	7.68	6.33*	7.28	6.37*	6.10*
- Week 12	7.47	7.47	8.15	7.68	7.05	7.18	5.93*	7.25	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.10*	NA	NA	NA
Albumin (g/dL)[a]										
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.80*
- Week 8	4.42	4.47	4.80	4.55	3.93	4.63	3.35*	4.13	3.23*	3.33*
- Week 12	4.45	4.60	4.95	4.63	3.78	4.38	3.18*	4.20	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.30*	NA	NA	NA
Albumin/globulin ratio[a]										
- Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.17*
- Week 8	1.37	1.42	1.37	1.44	1.28	1.56	1.18*	1.33	1.09*	1.20*
- Week 12	1.48	1.63	1.55	1.54	1.20	1.63	1.20*	1.41	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.82*	NA	NA	NA
Aldosterone (pg/mL)[a]										
- Week 8	342.287	329.115	395.395	550.570	191.143*	113.812*	2.608*	1.233*	0.000*	0.000*
- Week 12	224.090	218.347	170.102	478.923	94.035*	65.955*	0.000*	0.525*	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.000*	NA	NA	NA
Decreased cholesterol[b]	0	0	0	0	0	0	0	0	2[b]	1[b]
Plasma Chemistry										
Adrenocorticotrophic hormone (pg/mL)[a]										
- Week 8	177.43	151.32	179.26	149.17	194.97	517.23*	1052.35*	859.44*	1052.55*	1138.26*
- Week 12	102.15	134.35	116.05	153.09	313.52*	430.11*	964.04*	886.76*	NA	NA
- Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	681.27*	NA	NA	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, *: Considered test article-related

a: Group means are presented for scheduled intervals (Weeks 4, 8 and 12, as applicable). Individual values obtained on the day of sacrifice are presented for unscheduled intervals (Weeks 6 and 13, as applicable). For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

b: Two male monkeys in the high-dose group that were sacrificed at intervals that did not coincide with routine blood collection demonstrated mild to moderate decreases in serum cholesterol (61 and 53 mg/dL), compared to Week 8 and Week 12 mean values in the dextrose control group (119.5 and 125.3 mg/dL, respectively). One high-dose female also demonstrated a mild decrease in serum cholesterol (67 mg/dL) at Week 12 compared with the concurrent mean value for the dextrose control group (150.2 mg/dL).

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted] 308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Urinalysis/Urine Chemistry										
Aldosterone (ng/kg/24 hr)[a]										
- Week 8	806.492	781.700	743.053	531.539	653.743	30.830*	16.329*	18.838*	4.103*	24.911*
- Week 12	577.437	889.494	424.769	434.557	403.156	94.866*	4.931*	15.143*	NA	NA
Cortisol (µg/kg/24 hr)[a]										
- Week 8	9.442	4.018	6.469	4.636	5.120*	6.225	0.897*	2.620*	1.780*	2.201*
- Week 12	10.467	7.735	5.204	4.201	3.350*	3.150*	0.504*	1.317*	NA	NA
Aldosterone:creatinine ratio (x 10^6)[a]										
- Week 8	31.512	33.662	28.732	17.670	27.366	1.773*	1.127*	0.728*	0.208*	0.817*
- Week 12	22.092	34.981	18.649	19.337	26.295	3.790*	0.270*	0.795*	NA	NA
Cortisol:creatinine ratio (x 10^6)[a]										
- Week 8	340.585	174.261	227.798	146.057	193.555*	336.802	69.608*	111.557*	70.138*	76.025*
- Week 12	404.576	287.156	206.026	179.137	158.459*	127.945*	28.172*	63.179*	NA	NA
Organ Weights (%)[b]										
Adrenal glands	0.777 g	0.480 g	-14	+23	+11	+43*	-20	+222*	NA	NA
Liver	81.87 g	68.10 g	-9	-14	+24*	+9	+27*	+30*	NA	NA
Spleen	13.71 g	6.86 g	-52	-28	-25	+11*	+28*	+22*	NA	NA
Pituitary gland	0.051 g	0.059 g	+9	0	-6	+16*	+61*	+1	NA	NA

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: Group means are presented. For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

b: Week 14 sacrifice. For the dextrose control group (three monkeys/sex dosed for 55 days and retained for a 38- or 39-day postdose period), group means are shown. For the placebo control group (two monkeys/sex dosed for three months), 8 mg/kg/day dose group (four monkeys/sex dosed for three months) and the 15 mg/kg/day dose group (one male and two females dosed for three months), percent differences from dextrose controls are shown for the absolute organ weights.

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted] 308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Gross Pathology[a]										
General observations										
- depletion of body fat	NA	NA	NA	0/1	0/1	NA	NA	0/1	0/1	1/2*,[b]
Adrenal glands										
- enlarged; enlarged, pale	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	1/4*	0/2	2/2*	1/1*	0/3
- discoloration, tan; discoloration; discoloration, unilateral	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	1/2*	0/2	1/1*	0/3
Bone marrow										
- discoloration	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	1/2*	0/2	1/1*	0/3
Heart										
- distention, right atrium: blood clot	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*,[b]
Injection site										
- altered texture, firm, hindlimb, unilateral	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*
- discoloration, hindlimb, dark; discoloration, subcutaneous, red; discoloration	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	1/1*	3/3*
- discoloration, white, unilateral; discoloration, white	0/3	0/3	0/2	0/2	2/4*	4/4*	1/2*	1/2*	0/1	0/3
Large intestine										
- altered content; altered content, mucoid	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	1/1*,[b]	1/3*,[b]

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Gross pathology data from the Week 14 scheduled sacrifice and dosing-phase decedents. Monkeys in the dextrose control group were sacrificed after 55 days of dosing and a 38- or 39-day postdose period. Monkeys in the placebo control, 8 mg/kg/day and 15 mg/kg/day dose groups were sacrificed after three months of dosing. One male in the 15 mg/kg/day dose group and monkeys in the 30 mg/kg/day dose group were found dead or sacrificed in poor condition during the dosing period.

b: Considered reflective of a debilitated state and not directly related to posaconazole administration.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Liver										
- accentuated lobular pattern	0/3	0/3	0/2	0/2	2/4*	2/4*	1/2*	2/2*	0/1	1/3*
- discoloration; discoloration, pale	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	2/2*	1/2*	1/1*	2/3*
Lungs										
- discoloration; discoloration, pale	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	2/2*	2/2*	1/1*	0/3
- discoloration, red	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	1/1*	0/3
Lymph nodes										
- enlarged, pancreatic	NA	NA	NA	NA	0/1	NA	NA	NA	NA	1/1*
- enlarged, bronchial	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA	NA	NA	NA	0/1
Mandibular lymph node(s)										
- enlarged	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*
Small intestine										
- altered content, mucoid: minimal quantity	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*,[a]
Spleen										
- enlarged	0/3	0/3	0/2	0/2	1/4*	0/4	2/2*	2/2*	1/1*	0/3
- discoloration, multifocal, tan; discoloration, tan; discoloration	0/3	0/3	0/2	0/2	1/4*	0/4	2/2*	2/2*	1/1*	2/3*
- discoloration, cut surface, multifocal, pale; discoloration, cut surface, focal, pale	0/3	0/3	0/2	0/2	1/4*	1/4*	0/2	0/2	0/1	0/3
Abdominal cavity										
- effusion	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*,[a]

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Considered reflective of a debilitated state and not directly related to posaconazole administration.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted] 308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Histopathology[a]										
Adrenal glands										
- mononuclear cell infiltration, cortex										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/4*	2/4*	1/2*	0/2	0/1	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	1/4*	1/4*	1/2*	2/2*	1/1*	1/3*
- single cell necrosis, cortex										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	3/4*	0/4	2/2*	0/2	0/1	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	1/4*	0/2	2/2*	1/1*	1/3*
- vacuolation, cortex										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	2/4*	0/4	1/2*	0/2	0/1	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	2/4*	3/4*	1/2*	1/2*	1/1*	1/3*
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	1/4*	0/2	0/2	0/1	0/3
- pigment accumulation, zona reticularis										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/4*	3/4*	1/2*	0/2	0/1	0/3
- hyperplasia, cortex										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/4*	0/4	1/2*	0/2	0/1	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	1/1*	0/3
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	1/2*	0/1	0/3
- congestion, focal/multifocal										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/4*	1/4*	0/2	1/2*	0/1	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	2/2*	1/2*	1/1*	1/3*
- atrophy, zona reticularis										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	1/2*	0/1	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	4/4*	2/4*	2/2*	1/2*	1/1*	1/3*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Histopathology data from the Week 14 scheduled sacrifice and dosing-phase decedents. Monkeys in the dextrose control group were sacrificed after 55 days of dosing and a 38- or 39-day postdose period. Monkeys in the placebo control, 8 mg/kg/day and 15 mg/kg/day dose groups were sacrificed after three months of dosing. One male in the 15 mg/kg/day dose group and monkeys in the 30 mg/kg/day dose group were found dead or sacrificed in poor condition during the dosing period. All organs/tissues and gross findings collected from these monkeys were examined microscopically.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted] 308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
- atrophy, zona glomerulosa										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/4*	2/4*	1/2*	0/2	0/1	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	1/2*	0/1	1/3*
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	1/2*	1/2*	1/1*	0/3
- atrophy, zona fasciculata										
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	1/2*	1/2*	0/1	1/3*
Bone marrow										
- hypocellularity, femur										
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	2/3*
- accumulation, macrophage, foamy										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	2/4*	2/4*	2/2*	2/2*	1/1*	3/3*
- atrophy, serous, fat										
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	1/1*	0/3
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	2/3*
Epididymides										
-debris, luminal										
minimal	0/3	NA	0/2	NA	0/4	NA	1/2*	NA	0/1	NA
mild	0/3	NA	0/2	NA	2/4*	NA	0/2	NA	0/1	NA
Injection site										
- accumulation, macrophage, vacuolated (unilateral)										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	2/4*	0/4	0/2	0/2	0/1	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	1/4*	3/4*	1/2*	1/2*	0/1	1/3*
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	1/2*	1/2*	0/1	0/3
- inflammation, pyogranulomatous/ granulomatous, perivascular										
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	1/2*	0/2	0/1	0/3
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	1/2*	0/2	0/1	0/3

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted] 308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
- fibrosis, perivascular (unilateral)										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	2/4*	0/2	0/2	0/1	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	1/2*	0/1	1/3*
- deposit(s), fibrinous										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	1/1*	0/3
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*
- abscess(es)										
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*
Kidneys										
- macrophage infiltration, foamy, glomerular										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	2/2*	1/2*	1/1*	2/3*
Large intestine										
- macrophage infiltration, vacuolated, mucosa										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	1/2*	1/2*	1/1*	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*
- vacuolation, lymphoid nodule, macrophage										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	1/4*	1/2*	1/2*	1/1*	0/3
- depletion, lymphoid, lymphoid nodule										
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*,[a]
Liver										
- vacuolation, Kupffer cell										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	3/4*	4/4*	0/2	1/2*	0/1	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	2/2*	1/2*	1/1*	2/3*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Considered reflective of a debilitated state and not directly related to posaconazole administration.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted] 308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Lungs										
- accumulation, alveolar macrophage, foamy										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/4*	0/4	2/2*	2/2*	1/1*	2/3*
- accumulation, macrophage, media										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	1/1*	0/3
Lymph nodes										
- macrophage accumulation, vacuolated, bronchial										
minimal	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA	NA	NA	NA	0/1
- macrophage accumulation, vacuolated, not otherwise specified										
moderate	NA	NA	NA	NA	0/1	NA	NA	NA	NA	1/1*
- depletion, lymphoid										
moderate	NA	NA	NA	NA	0/1	NA	NA	NA	NA	1/1*,[a]
Mandibular lymph node(s)										
- accumulation, vacuolated, macrophage										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	3/4*	4/4*	0/2	1/2*	0/1	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	1/4*	0/4	2/2*	1/2*	1/1*	2/3*
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*
- depletion, lymphoid										
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*,[a]

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Considered reflective of a debilitated state and not directly related to posaconazole administration.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted] 308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Mesenteric lymph node(s)										
- accumulation, vacuolated, macrophage										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	4/4*	2/4*	1/2*	1/2*	0/1	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	1/4*	1/2*	1/2*	1/1*	1/3*
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*
- depletion, lymphoid										
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*,[a]
Pancreas										
- depletion, zymogen granules										
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	1/1*,[a]	0/3
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	2/3*,[a]
Small intestine										
- macrophage infiltration, vacuolated, mucosa										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/4*	1/4*	0/2	1/2*	0/1	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	2/2*	1/2*	1/1*	1/3*
- vacuolation, macrophage, Peyer's patches										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	1/2*	1/2*	1/1*	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*
-depletion, lymphoid, Peyer's patches										
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*,[a]

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Considered reflective of a debilitated state and not directly related to posaconazole administration.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted] 308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Spleen										
- accumulation, macrophage, foamy										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	2/4*	2/4*	0/2	0/2	0/1	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	2/4*	2/4*	0/2	0/2	0/1	1/3*
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	2/2*	2/2*	1/1*	2/3*
- depletion, lymphoid										
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*,[a]
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*,[a]
Stomach										
- macrophage infiltration, vacuolated, lamina propria										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	1/2*	0/2	0/1	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	1/2*	0/2	0/1	1/3*
Testes										
- vacuolation-cytoplasmic, interstitial cell										
mild	0/3	NA	0/2	NA	1/4*	NA	1/2*	NA	0/1	NA
- vacuolation, Sertoli cell										
moderate	0/3	NA	0/2	NA	0/4	NA	1/2*	NA	0/1	NA
- degeneration, seminiferous tubule										
minimal	0/3	NA	0/2	NA	1/4*	NA	0/2	NA	0/1	NA
mild	0/3	NA	0/2	NA	0/4	NA	1/2*	NA	0/1	NA
Thymus										
- accumulation, vacuolated, macrophage										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	2/4*	3/4*	2/2*	2/2*	1/1*	2/3*
- single cell necrosis										
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	0/2	0/2	0/1	1/3*,[a]

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Considered reflective of a debilitated state and not directly related to posaconazole administration.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted] 308 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		8		15		30	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Ultrastructural Pathology[a]										
Vacuolated macrophages in venous sinuses	0/1	NA	0/1	NA	NA	NA	1/1*	1/1*	1/1*	1/1*
Secondary lysosomes with myelin figures (consistent with phospholipidosis)	0/1	NA	0/1	NA	NA	NA	1/1*	1/1*	1/1*	1/1*
Electron-lucent rhomboid inclusions	0/1	NA	0/1	NA	NA	NA	1/1*	1/1*	1/1*	1/1*
Platelets in close association with vacuolated macrophages	0/1	NA	0/1	NA	NA	NA	1/1*	1/1*	1/1*	1/1*
Platelets surrounded by pseudopodic processes of macrophages	0/1	NA	0/1	NA	NA	NA	1/1*	1/1*	1/1*	1/1*
Platelets and erythrocytes phagocytosed by macrophages	0/1	NA	0/1	NA	NA	NA	1/1*	1/1*	1/1*	1/1*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable, *: Considered test article-related

a: Sections of spleen from one male each in the dextrose control and placebo control groups and from one male and one female each in the 15 and 30 mg/kg/day dose groups were examined ultrastructurally by transmission electron microscopy.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Body Weight[a] (%)								
Week 12[b]	4.2 kg	3.0 kg	NA	NA	NA	NA	-2.3	0
Week 18[c]	4.0 kg	2.9 kg	+2.5	0	NA*[,d]	0	NA	NA
Body Weight Gain[a] (%)								
Week 12[b]	0.1 kg	-0.1 kg	NA	NA	NA	NA	-100	+200
Week 18[c]	-0.1 kg	-0.2 kg	0	+50	NA*[,d]	-50	NA	NA
Food Consumption								
Decreased	0/6	0/6	0/2	0/2	1/2*[,e]	0/2	0/5	0/3

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined

a: For the dextrose control group, group means are shown. For the placebo control and posaconazole dose groups, percent differences from dextrose controls are shown.

b: Twenty-three days after end of dosing for three or six monkeys/sex in the dextrose control group and all remaining monkeys in the 30 mg/kg/day dose group.

c: End of four-week postdose period for the remaining monkeys in the dextrose control group, all monkeys in the placebo control group, and remaining monkeys in the 15 mg/kg/day dose group.

d: Week 18 data not available due to mortality. However, one male in the 15 mg/kg/day dose group lost 14.7% body weight during the postdose period (Weeks 13 to 17) prior to unscheduled sacrifice, which was attributed to test article.

e: Noted prior to unscheduled sacrifice.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Clinical Observations: Days 55-79[a]								
Swelling, eye(s), bilateral[b]	0/3	0/3	NA	NA	NA	NA	1/5*	0/3
Erythema, eye(s), bilateral[b]	0/3	0/3	NA	NA	NA	NA	1/5*	0/3
Hunched appearance	0/3	0/3	NA	NA	NA	NA	5/5*	2/3*
Weakness[b]	0/3	0/3	NA	NA	NA	NA	1/5*	0/3
Dehydration[b]	0/3	0/3	NA	NA	NA	NA	1/5*	0/3
Hypoactivity[b]	0/3	0/3	NA	NA	NA	NA	3/5*	0/3
Cool to touch[b]	0/3	0/3	NA	NA	NA	NA	2/5*	0/3
Shivering[b]	0/3	0/3	NA	NA	NA	NA	1/5*	0/3
Pale mucous membranes[b]	0/3	0/3	NA	NA	NA	NA	1/5*	0/3
Decreased body temperature[b,c]	0/3	0/3	NA	NA	NA	NA	3/5*	0/3
Decreased heart rate[b,d]	0/3	0/3	NA	NA	NA	NA	2/5*	0/3

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable, *: Considered test article-related

a: Postdose period for three randomly selected monkeys/sex in the dextrose control group and all remaining monkeys in the 30 mg/kg/day dose group. Includes observations from unscheduled veterinary examinations.

b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in poor condition.

c: At unscheduled veterinary examination only. Temperature ranged from 90.4°F to 96.8°F.

d: At unscheduled veterinary examination only. Heart rates were 100 and 150 beats per minute.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Clinical Observations: Days 92-120[a]								
Swelling, eye(s), bilateral[b]	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	NA	NA
Hypoactivity[b]	0/3	0/3	0/2	0/2	2/2*	0/2	NA	NA
Cool to touch[b]	0/3	0/3	0/2	0/2	2/2*	0/2	NA	NA
Dehydration[b]	0/3	0/3	0/2	0/2	2/2*	0/2	NA	NA
Decreased body temperature[b,c]	0/3	0/3	0/2	0/2	2/2*	0/2	NA	NA
Scheduled General Veterinary Examinations								
Temperature (°F)								
- Week 12	100.6	101.4	NA	NA	NA	NA	99.9*	99.4*
- Week 18	102.9	101.6	101.8	102.5	NA	102.0	NA	NA
Systolic murmur, III/VI								
- Week 12/13	0/6	0/6	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*[,d]	0/3
Physical Examinations								
Heart rate (bpm)								
- Week 11	221.8	230.4	NA	NA	NA	NA	211.3*	190.4*
- Week 17	233.1	250.0	221.7	244.7	NA	225.3	NA	NA

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: Postdose period for remaining monkeys in the dextrose control group, two randomly selected monkeys/sex in the placebo group, and two selected monkeys/sex in the 15 mg/kg/day dose group. Includes observations from unscheduled veterinary examinations.

b: Occurred only in animals found dead or sacrificed in poor condition.

c: At unscheduled veterinary examination only. Temperature ranged from 97.7°F to 99.8°F.

d: Because there were no findings in the atrioventricular valve, this cardiovascular murmur was considered secondary to test article-related anemia.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Electrocardiography								
RR intervals (seconds)[a]								
- Week 11	0.253-0.499	0.257-0.267	NA	NA	NA	NA	0.270-0.303*	0.280-0.357*
- Week 17	0.239-0.258	0.228-0.242	0.224-0.308	0.244-0.278	NA	0.237-0.271	NA	NA
Hematology								
Red blood cells (M/µL)[b]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.160*	NA
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.070*	NA
- Week 12	7.313	6.718	NA	NA	NA	NA	4.910*	5.240*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	4.670*	NA	NA	NA
- Week 17	7.807	6.327	6.935	6.605	4.960*	5.405*	NA	NA
Hemoglobin (g/dL)[b]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9.11*	NA
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7.01*	NA
- Week 12	13.85	12.43	NA	NA	NA	NA	10.30*	10.75*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	10.10*	NA	NA	NA
- Week 17	13.87	12.10	13.70	12.45	9.99*	11.45*	NA	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, *: Considered test article-related

a: Range of individual values

b: Group means are presented for scheduled intervals (Weeks 12 and 17), with the exception of males in the 15 mg/kg/day dose group at Week 17. Individual values obtained on the day of sacrifice are presented for one male in the 15 mg/kg/day dose group (Week 17) and at all unscheduled intervals (Weeks 9, 10 and 16, as applicable). For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Hematocrit (%)[a]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	26.10*	NA
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	20.50*	NA
- Week 12	41.77	37.63	NA	NA	NA	NA	30.33*	31.87*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	29.70*	NA	NA	NA
- Week 17	42.13	36.07	40.20	36.75	29.30*	33.80*	NA	NA
Mean cell volume (fL)[a]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	62.80*	NA
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	66.80*	NA
- Week 12	57.33	56.10	NA	NA	NA	NA	62.23*	60.83*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	63.50*	NA	NA	NA
- Week 17	53.93	57.10	58.00	55.70	59.00	62.60*	NA	NA
Reticulocytes (M/μL)[a]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0820*	NA
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0580*	NA
- Week 12	0.0363	0.0262	NA	NA	NA	NA	0.0617*	0.0523*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	0.0672*	NA	NA	NA
- Week 17	0.0347	0.0270	0.0248	0.0138	0.0630	0.0331*	NA	NA
Polychromasia								
-Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA
-Week 12	0/6	0/6	NA	NA	NA	NA	1/5*	0/3

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, *: Considered test article-related

a: Group means are presented for scheduled intervals (Weeks 12 and 17), with the exception of males in the 15 mg/kg/day dose group at Week 17. Individual values obtained on the day of sacrifice are presented for one male in the 15 mg/kg/day dose group (Week 17) and at all unscheduled intervals (Weeks 9, 10 and 16, as applicable). For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Macrocytosis								
-Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA
Platelets (K/µL)[a]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	253.0*	NA
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	29.5*	NA
- Week 12	360.5	465.8	NA	NA	NA	NA	190.3*	247.7*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	296.0*	NA	NA	NA
- Week 17	370.7	500.7	350.0	536.0	574.0	438.0*	NA	NA
White blood cells (K/µL)[a]								
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16.60*	NA
- Week 12	13.43	9.46	NA	NA	NA	NA	15.23*	25.43*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	27.20*	NA	NA	NA
- Week 17	12.87	11.16	11.54	8.63	11.30	13.15	NA	NA
Lymphocytes (K/µL)[a]								
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10.96*	NA
- Week 12	5.94	3.61	NA	NA	NA	NA	9.13*	14.80*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	9.74*	NA	NA	NA
- Week 17	4.12	3.49	3.92	4.28	5.81*	5.13	NA	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Group means are presented for scheduled intervals (Weeks 12 and 17), with the exception of males in the 15 mg/kg/day dose group at Week 17. Individual values obtained on the day of sacrifice are presented for one male in the 15 mg/kg/day dose group (Week 17) and at all unscheduled intervals (Weeks 9, 10 and 16, as applicable). For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Neutrophils (K/μL)[a]								
- Week 12	6.23	4.64	NA	NA	NA	NA	0/3	0/3
- Week 16	NA	NA	NA	NA	1/1 (11.0)*	NA	NA	NA
- Week 17	7.77	6.23	0/2	0/2	0/1	1/2 (9.3)*	NA	NA
Eosinophils (K/μL)[b]								
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.01*	NA
- Week 12	0.37	0.39	NA	NA	NA	NA	0.68*	2.14*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	1.09*	NA	NA	NA
- Week 17	0.08	0.55	0.19	0.34	0.15	0.10	NA	NA
Monocytes (K/μL)[b]								
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.52*	NA
- Week 12	0.85	0.80	NA	NA	NA	NA	1.64*	2.53*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	5.36*	NA	NA	NA
- Week 17	0.87	0.86	0.69	0.82	1.44*	0.80	NA	NA
Bone Marrow Cytology								
Accumulation of vacuolated macrophages								
mild	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*,[c]	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Group means are presented for the dextrose control group. For the posaconazole dose groups, incidence of affected monkeys is shown, followed by the range of values for affected individuals only. For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

b: Group means are presented for scheduled intervals (Weeks 12 and 17), with the exception of males in the 15 mg/kg/day dose group at Week 17. Individual values obtained on the day of sacrifice are presented for one male in the 15 mg/kg/day dose group (Week 17) and at all unscheduled intervals (Weeks 9, 10 and 16, as applicable). For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

c: Collected on day of sacrifice due to poor condition.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Coagulation								
D-dimer (μg/mL)[a]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.320*	NA
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.190*	NA
- Week 12	0.933	0.457	NA	NA	NA	NA	1.867*	1.133*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	1.410*	NA	NA	NA
- Week 17	0.763	0.670	0.465	0.525	1.490*	0.285	NA	NA
Serum Chemistry								
Glucose (mg/dL)[b]								
- Week 12	84.8	88.3	NA	NA	NA	NA	2/3 (60-61)*	3/3 (38-59)*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	1/1 (36)*	NA	NA	NA
- Week 17	58.7	68.0	80.0	77.5	0/1	1/2 (58)*	NA	NA
Blood urea nitrogen (mg/dL)[b]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 (49)*	NA
- Week 12	17.8	16.8	NA	NA	NA	NA	2/3 (32-36)*	0/3
- Week 16	NA	NA	NA	NA	1/1 (30)*	NA	NA	NA
- Week 17	18.0	17.3	16.5	18.0	1/1 (40)*	0/2	NA	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Group means are presented for scheduled intervals (Weeks 12 and 17), with the exception of males in the 15 mg/kg/day dose group at Week 17. Individual values obtained on the day of sacrifice are presented for one male in the 15 mg/kg/day dose group (Week 17) and at all unscheduled intervals (Weeks 9, 10 and 16, as applicable). For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

b: Group means are presented for the dextrose control and placebo control groups. For the posaconazole dose groups, incidence of affected monkeys is shown, followed by the range of values for affected individuals only. For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Total protein (g/dL)[a]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.90*	NA
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.20*	NA
- Week 12	7.47	7.47	NA	NA	NA	NA	6.43*	6.60*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	6.30*	NA	NA	NA
- Week 17	7.20	7.10	8.30	7.65	6.10*	7.45	NA	NA
Albumin (g/dL)[a]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.40*	NA
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.30*	NA
- Week 12	4.45	4.60	NA	NA	NA	NA	3.40*	3.27*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	2.90*	NA	NA	NA
- Week 17	4.57	4.20	5.05	4.95	3.10*	4.55	NA	NA
Albumin/globulin ratio[a]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.53*	NA
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.79*	NA
- Week 12	1.48	1.63	NA	NA	NA	NA	1.16*	0.99*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	0.85*	NA	NA	NA
- Week 17	1.73	1.45	1.56	1.85	1.03*	1.58	NA	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, *: Considered test article-related

a: Group means are presented for scheduled intervals (Weeks 12 and 17), with the exception of males in the 15 mg/kg/day dose group at Week 17. Individual values obtained on the day of sacrifice are presented for one male in the 15 mg/kg/day dose group (Week 17) and at all unscheduled intervals (Weeks 9, 10 and 16, as applicable). For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Cholesterol (mg/dL)[a]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 (61)*	NA
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 (53)*	NA
- Week 12	125.3	150.2	NA	NA	NA	NA	0/3	1/3 (67)*
Aldosterone (pg/mL)[b]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	27.920*	NA
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.000*	NA
- Week 12	224.090	218.347	NA	NA	NA	NA	0.000*	0.000*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	0.000*	NA	NA	NA
- Week 17	295.653	453.883	290.470	300.400	46.320*	133.305*	NA	NA
Plasma Chemistry								
Adrenocorticotrophic hormone (pg/mL)[b]								
- Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	574.52*	NA
- Week 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	783.83*	NA
- Week 12	102.15	134.35	NA	NA	NA	NA	796.68*	1029.36*
- Week 16	NA	NA	NA	NA	698.18*	NA	NA	NA
- Week 17	143.64	123.54	241.15	123.44	689.02*	381.68*	NA	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Group means are presented for the dextrose control and placebo control groups. For the posaconazole dose groups, incidence of affected monkeys is shown, followed by the range of values for affected individuals only. For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

b: Group means are presented for scheduled intervals (Weeks 12 and 17), with the exception of males in the 15 mg/kg/day dose group at Week 17. Individual values obtained on the day of sacrifice are presented for one male in the 15 mg/kg/day dose group (Week 17) and at all unscheduled intervals (Weeks 9, 10 and 16, as applicable). For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Urinalysis/Urine Chemistry								
Aldosterone (ng/kg/24 hr)[a]								
- Week 12	577.437	889.494	NA	NA	NA	NA	0.000*	3.974*
- Week 17	332.894	476.092	296.922	228.304	NA	7.588*	NA	NA
Cortisol (µg/kg/24 hr)[a]								
- Week 12	10.467	7.735	NA	NA	NA	NA	2.387*	1.527*
- Week 17	5.825	10.400	9.364	11.221	NA	6.602	NA	NA
Aldosterone:creatinine ratio (x 10^6)[a]								
- Week 12	22.092	34.981	NA	NA	NA	NA	0.000*	0.270*
- Week 17	10.644	15.450	9.664	7.280	NA	0.231*	NA	NA
Cortisol:creatinine ratio (x 10^6)[a]								
- Week 12	404.576	287.156	NA	NA	NA	NA	121.660*	35.761*
- Week 17	178.416	344.203	308.795	394.014	NA	215.898	NA	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, *: Considered test article-related

a: Group means are presented. For the dextrose control group, Week 12 represents the dosing phase for three monkeys/sex and the postdose phase for the remaining three monkeys/sex.

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Organ Weights[a] (%)								
Adrenal gland	0.652 g	0.451 g	+14	-4	NA	+238*	NA	NA
Liver	71.61 g	62.14 g	+11	+1	NA	+31*	NA	NA
Spleen	5.42 g	6.28 g	+73[b]	+1	NA	+37*	NA	NA
Pituitary gland	0.087 g	0.058 g	-43	-12	NA	+40*	NA	NA
Gross Pathology[c]								
Adrenal glands								
- enlarged; enlarged pale	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	1/2*	5/5*	3/3*
- discoloration, tan	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	1/5*	0/3
Bone marrow								
- discoloration, pale	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	0/5	1/3*
Large intestine								
- dilatation	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*[,d]	0/2	0/5	0/3
Liver								
- enlarged, firm	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	1/5*	0/3
- accentuated lobular pattern	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	4/5*	3/3*
- discoloration, pale	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	4/5*	3/3*

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Week 18 sacrifice. For the dextrose control group (three monkeys/sex dosed for three months and retained for a four-week postdose period), group means are shown. For the placebo control group (two monkeys/sex dosed for three months and retained for a four-week postdose period) and the 15 mg/kg/day dose group (two females dosed for three months and retained for a four-week postdose period), percent differences from dextrose controls are shown for the absolute organ weights.

b: Considered incidental because no histopathologic findings were observed in the spleens of placebo control monkeys and no changes in organ weights occurred in this group during Week 14.

c: Gross pathology data from the Week 12 and Week 18 scheduled sacrifices and postdose-phase decedents. Monkeys in the dextrose control, placebo control and 15 mg/kg/day dose groups were sacrificed after three months of dosing and a four-week postdose period. Monkeys in the 30 mg/kg/day dose group were sacrificed after 55 days of dosing and a 25-day postdose period. Two males in the 15 mg/kg/day dose group and three males in the 30 mg/kg/day dose group were sacrificed in poor condition during the postdose phase.

d: Considered reflective of a debilitated state and not directly related to posaconazole administration.

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Lungs								
- discoloration, pale	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	4/5*	1/3*
- discoloration, multifocal, red	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	2/5*	0/3
Spleen								
- enlarged, firm; enlarged	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	4/5*	3/3*
- discoloration, focal, tan; discoloration, diffuse, pale; discoloration, tan	0/3	0/3	0/2	0/2	2/2*	0/2	4/5*	3/3*
Injection site								
- hemorrhage, unilateral	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	1/5*	2/3*
- discoloration, subcutaneous, pale; discoloration, white, unilateral; discoloration, white	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	2/2*	1/5*	0/3
Lymph nodes								
- enlarged, iliac	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/2*	NA
- enlarged, mediastinal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/2*	NA
- enlarged, lumbar	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/2*	NA
Mesenteric lymph node(s)								
- enlarged	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	1/5*	1/3*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Histopathology[a]								
Adrenal glands								
- mononuclear cell infiltration, cortex								
minimal	0/3	0/3	0/2	1/2	1/2*	1/2*	4/5*	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	1/5*	3/3*
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/5	0/3
- single cell necrosis, cortex								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	1/2*	4/5*	3/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	1/2*	1/5*	0/3
- vacuolation, cortex								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	2/2*	2/2*	1/5*	2/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	3/5*	1/3*
- pigment accumulation, zona reticularis								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	1/2*	1/5*	0/3
- hyperplasia, cortex								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	1/5*	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	2/5*	1/3*
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	2/5*	2/3*
severe	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/5	0/3
-congestion, focal/multifocal								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	1/2*	1/5*	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	4/5*	2/3*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

a: Histopathology data from the Week 12 and Week 18 scheduled sacrifices and postdose-phase decedents. Monkeys in the dextrose control, placebo control and 15 mg/kg/day dose groups were sacrificed after three months of dosing and a four-week postdose period. Monkeys in the 30 mg/kg/day dose group were sacrificed after 55 days of dosing and a 25-day postdose period. Two males in the 15 mg/kg/day dose group and three males in the 30 mg/kg/day dose group were sacrificed in poor condition during the postdose phase. All organs/tissues and gross findings collected from these monkeys were examined microscopically.

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
-atrophy, zona reticularis								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	1/5*	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	1/2*	4/5*	3/3*
- atrophy, zona glomerulosa								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/5	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	1/5*	0/3
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	2/5*	2/3*
severe	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	2/5*	1/3*
- atrophy, zona fasciculata								
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/5	0/3
Bone marrow								
- hypocellularity, femur								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	0/5	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	1/5*	1/3*
- accumulation, macrophage, foamy								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	2/2*	0/2	5/5*	3/3*
- atrophy, serous, fat								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	2/5*	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	1/5*	1/3*

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Epididymides								
- debris, luminal								
minimal	0/3	NA	0/2	NA	0/2	NA	1/5*	NA
mild	0/3	NA	0/2	NA	0/2	NA	1/5*	NA
Injection site								
- accumulation, macrophage, vacuolated (unilateral)								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	1/5*	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	2/2*	4/5*	1/3*
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	0/5	1/3*
- inflammation, granulomatous, perivascular								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	1/5*	0/3
- fibrosis, perivascular, unilateral								
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	1/5*	0/3
Kidneys								
- macrophage infiltration, foamy, glomerular								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	3/5*	3/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	2/5*	0/3

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable, *: Considered test article-related

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Large intestine								
- macrophage infiltration, vacuolated, mucosa								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	2/2*	0/2	2/5*	3/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	1/5*	0/3
- vacuolation, lymphoid nodule, macrophage								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	2/2*	0/2	3/5*	3/3*
Liver								
- vacuolation, Kupffer cell								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	1/2*	2/5*	2/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	3/5*	1/3*
Lungs								
- accumulation, alveolar macrophage, foamy								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	2/2*	0/2	3/5*	3/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	1/5*	0/3
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	1/5*	0/3
- accumulation, macrophage, subintimal								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	2/5*	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	1/5*	0/3

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Lymph nodes								
- macrophage accumulation, vacuolated, not otherwise specified								
mild	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA	0/2	NA
- macrophage accumulation, vacuolated, iliac								
mild	NA	NA	NA	NA	0/1	NA	1/2*	NA
- macrophage accumulation, vacuolated, lumbar								
moderate	NA	NA	NA	NA	0/1	NA	1/2*	NA
- macrophage accumulation, vacuolated, mediastinal								
mild	NA	NA	NA	NA	0/1	NA	1/2*	NA
Mandibular lymph node(s)								
- accumulation, vacuolated, macrophage								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/5	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	2/2*	1/2*	5/5*	3/3*
Mesenteric lymph node(s)								
- accumulation, vacuolated, macrophage								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	2/2*	1/5*	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	2/2*	0/2	4/5*	2/3*

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period

Study No: SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Small intestine								
- macrophage infiltration, vacuolated, mucosa								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	2/2*	1/2*	2/5*	1/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	2/5*	2/3*
- vacuolation, macrophage, Peyer's patches								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	3/5*	1/3*
Spleen								
- accumulation, macrophage, foamy								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	2/2*	0/5	0/3
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/5	0/3
moderate	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	5/5*	3/3*
Stomach								
- macrophage infiltration, vacuolated, lamina propria								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	3/5*	2/3*
Testes								
- vacuolation-cytoplasmic, interstitial cell								
minimal	0/3	NA	0/2	NA	1/2*	NA	0/5	NA
mild	0/3	NA	0/2	NA	0/2	NA	2/5*	NA
- degeneration, seminiferous tubule								
mild	0/3	NA	0/2	NA	0/2	NA	2/5*	NA

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

C Confidential

2.6.7.7.11　サルの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with a Four-Week Postdose Period　**Study No:** SN [redacted]308 (Continued)

Postdose Evaluation:								
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Dextrose Control)		0 (Placebo Control)		15		30	
Number Evaluated	M:6	F:6	M:2	F:2	M:2	F:2	M:5	F:3
Thymus								
- accumulation, vacuolated, macrophage								
minimal	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	1/2*	5/5*	3/3*
mild	0/3	0/3	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/5	0/3
Abdominal cavity								
- hemorrhage(s), focal								
mild	NA	NA	NA	NA	0/1	NA	1/1*,[a]	NA

Additional Examinations:

Lillie's Stain for Ferric and Ferrous Iron: Livers and spleens from three monkeys/sex in the dextrose control group, two monkeys/sex in the placebo control group, four monkeys/sex in the 8 mg/kg/day dose group, four males and two females in the 15 mg/kg/day dose group, and all monkeys in the 30 mg/kg/day dose group were stained with Lillie's stain for ferric and ferrous iron to investigate the source of the nonregenerative decrease in red blood cells observed in the 30 mg/kg/day dose group. The special stain did not show an increase in iron in the liver of posaconazole-dosed monkeys. In the spleen, minimal accumulation of iron pigment was observed in the macrophages of 2/8 monkeys in the 8 mg/kg/day dose group and 2/6 monkeys in the 15 mg/kg/day dose group. Minimal to mild accumulation of iron was noted in the spleen of 5/12 monkeys in the 30 mg/kg/day dose group.

Immunohistochemical Detection of Platelet Antigen CD61 in the Spleen: Immunohistochemical staining of the spleens of monkeys in the dextrose control, placebo control, 15 mg/kg/day and 30 mg/kg/day dose groups for CD61 (GPIIIa) platelet antigen demonstrated a reduction in immunopositive staining in the spleens of posaconazole-dosed monkeys compared to concurrent controls. Lesser numbers of immunopositive platelets were present in large blood vessels and venous sinuses. In addition, a few immunopositive platelets were detected in the cytoplasm of foamy macrophages in the splenic cords of posaconazole-dosed monkeys.

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Considered reflective of a debilitated state and not directly related to posaconazole administration.

Confidential

2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1　*In vitro* 遺伝毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ポサコナゾール

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	Noteworthy Findings	Study Number
Bacterial Mutagenicity（原薬）	*Salmonella typhimurium* TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102 and *Escherichia coli* WP2*uvrA*	*In vitro*	48 hours exposure at 37°C	39, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate with and without S9 activation	Negative	SN [redacted]349
Bacterial Mutagenicity（静注用懸濁液）	*Salmonella typhimurium* TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102 and *Escherichia coli* WP2*uvrA*	*In vitro*	48 hours exposure at 37±2°C	39.1, 78.1, 156.25, 312.5, 625, 1250, 2500 and 5000 µg/plate with and without S9 activation	Negative	SN [redacted]114
Chromosomal Aberrarion（静注用懸濁液）	Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro*	4-hour (with and without activation) or 19-hour (without activation) treatment and 22-hour harvest	up to 300 µg/mL without S9 activation up to 75 µg/mL with S9 activation	Negative	SN [redacted]115

C Confidential

2.6.7.8.2　細菌を用いる復帰突然変異試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Bacterial Mutagenicity Study of SCH 56592

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial strains

Strain: *S. typhimurium* (TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102), *E. coli* (WP2*uvrA*)

Metabolizing System: Aroclor 1254-induced rat liver S9 mix
Treatment: 37°C for approximately 48 hours
Cytotoxic Effects: Cytotoxicity was observed only for TA97a in the nonactivation phase of Trial 2 at doses of 80 and 160 µg/plate.
Genotoxic Effects: Negative

No. of Independent Trials: 2 (TA1535, TA100 and TA102), 3 (TA98), and 5 (TA97a)
No. of Replicate Cultures: 3
No. of Cells Analyzed/Culture: 10^8 cells/plate
Vehicles:
For Test Article: DMSO
For Positive Controls: DMSO

Study No. SN [redacted]026

Location in CTD: [資料4.2.3.3.1.2: SN [redacted]026]
GLP Compliance: Yes

Date of Dosing: [redacted], 19[redacted]

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Trial #1 Mean (n=3) Revertants per Plate (Cytotoxicity)[a]					
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
Without activation	Solvent Control: DMSO	0	14(0)	109(0)	16(0)	130(0)	365(0)	34(0)
	Posaconazole	10	12(0)	96(0)	20(0)	140(0)	333(0)	35(0)
	Posaconazole	20	11(0)	93(0)	20(0)	129(0)	346(0)	36(0)
	Posaconazole	40	11(0)	101(0)	16(0)	138(0)	314(0)	28(0)
	Posaconazole	80	16(0)	108(0)	17(0)	133(0)	345(0)	33(0)
	Posaconazole	160	12(0)p	96(0)p	22(0)p	130(0)p	337(0)p	35(0)p
	Sodium Azide	5	971(0)	NA	NA	1233(0)	NA	NA
	2-Nitrofluorene	5	NA	NA	521(0)	NA	NA	NA
	9-Aminoacridine	75	NA	785(0)	NA	NA	NA	NA
	ENNG	2	NA	NA	NA	NA	NA	475(0)
	Cumene Hydroperoxide	50	NA	NA	NA	NA	1293(0)	NA

DMSO: Dimethylsulfoxide, ENNG: N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, NA: Not applicable
a: Cytotoxicity to Background Lawn: (0): None, (1): Slight, (2): Marked, (3): Complete, p: Precipitate on plate

Confidential

2.6.7.8.2　細菌を用いる復帰突然変異試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Bacterial Mutagenicity Study of SCH 56592　　**Study No:** SN [redacted]026 (Continued)

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Trial #1 Mean (n=3) Revertants per Plate (Cytotoxicity)[a]					
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
With activation	Solvent Control: DMSO	0	10(0)	125(0)	23(0)	125(0)	460(0)	39(0)
	Posaconazole	10	10(0)	130(0)	28(0)	118(0)	464(0)	39(0)
	Posaconazole	20	10(0)	120(0)	28(0)	129(0)	496(0)	43(0)
	Posaconazole	40	10(0)	120(0)	27(0)	129(0)	496(0)	45(0)
	Posaconazole	80	8(0)	127(0)	34(0)	125(0)	489(0)	39(0)
	Posaconazole	160	11(0)p	142(0)p	38(0)p	140(0)p	461(0)p	40(0)p
	2-Aminoanthracene	2.5	147(0)	1078(0)	798(0)	1640(0)	NA	NA
	2-Aminoanthracene	5	NA	NA	NA	NA	1999(0)	NA
	2-Aminoanthracene	20	NA	NA	NA	NA	NA	591(N)

DMSO: Dimethylsulfoxide, NA: Not applicable
a: Cytotoxicity to Background Lawn: (0): None, (1): Slight, (2): Marked, (3): Complete, p: Precipitate on plate, (N): Background lawn rank inadvertently not recorded

Confidential

2.6.7.8.2　細菌を用いる復帰突然変異試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Bacterial Mutagenicity Study of SCH 56592　　**Study No:** SN[redacted]026 (Continued)

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Trial #2 Mean (n=3) Revertants per Plate (Cytotoxicity)[a]					
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
Without activation	Solvent Control: DMSO	0	11(0)	76(0)	24(0)	117(0)	260(0)	25(0)
	Posaconazole	10	14(0)	77(0)	24(0)	142(0)	301(0)	35(0)
	Posaconazole	20	12(0)	63(0)	15(0)	132(0)	301(0)	27(0)
	Posaconazole	40	15(0)	62(0)	20(0)	138(0)	261(0)	33(0)
	Posaconazole	80	10(0)	33(0)	27(0)	129(0)	300(0)	30(0)
	Posaconazole	160	12(0)p	48(0)p	18(0)p	133(0)p	259(0)p	27(0)p
	Sodium Azide	5	996(0)	NA	NA	1227(0)	NA	NA
	2-Nitrofluorene	5	NA	NA	654(0)	NA	NA	NA
	9-Aminoacridine	75	NA	994(0)	NA	NA	NA	NA
	ENNG	2	NA	NA	NA	NA	NA	453(0)
	Cumene Hydroperoxide	50	NA	NA	NA	NA	1443(0)	NA
With activation	Solvent Control: DMSO	0	9(0)	116(0)	27(0)	126(0)	405(0)	35(0)
	Posaconazole	10	14(0)	121(0)	26(0)	138(0)	446(0)	38(0)
	Posaconazole	20	10(0)	119(0)	25(0)	147(0)	432(0)	42(0)
	Posaconazole	40	11(0)	103(0)	33(0)	136(0)	405(0)	42(0)
	Posaconazole	80	11(0)	115(0)	28(0)	136(0)	456(0)	44(0)
	Posaconazole	160	11(0)p	96(0)p	31(0)p	141(0)p	419(0)p	39(0)p
	2-Aminoanthracene	2.5	196(0)	856(0)	996(0)	1729(0)	NA	NA
	2-Aminoanthracene	5	NA	NA	NA	NA	1793(0)	NA
	2-Aminoanthracene	20	NA	NA	NA	NA	NA	458(0)

DMSO: Dimethylsulfoxide, ENNG: N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, NA: Not applicable
a: Cytotoxicity to Background Lawn: (0): None, (1): Slight, (2): Marked, (3): Complete, p: Precipitate on plate

Confidential

2.6.7.8.2　細菌を用いる復帰突然変異試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Bacterial Mutagenicity Study of SCH 56592　　**Study No:** SN [redacted]026 (Continued)

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Trial #3 Mean (n=3) Revertants per Plate (Cytotoxicity)[a]	
			TA97a	TA98
Without activation	Solvent Control: DMSO	0	33(0)	17(0)
	Posaconazole	313	6(0)p	20(0)p
	Posaconazole	625	8(0)p	17(0)p
	Posaconazole	1250	6(N)p	21(N)p
	Posaconazole	2500	7(N)p	16(N)p
	Posaconazole	5000	5(N)p	14(N)p
	2-Nitrofluorene	5	NA	481(0)
	9-Aminoacridine	75	709(0)	NA

DMSO: Dimethylsulfoxide, NA: Not applicable

a: Cytotoxicity to Background Lawn: (0): None, (1): Slight, (2): Marked, (3): Complete, p: Precipitate on plate, (N): Precipitate prevented background cytotoxicity analysis

Confidential

2.6.7.8.2　細菌を用いる復帰突然変異試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Bacterial Mutagenicity Study of SCH 56592　　**Study No:** SN [redacted]026 (Continued)

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Trial #4 Mean (n=3) Revertants per Plate (Cytotoxicity)[a]
			TA97a
Without activation	Solvent Control: DMSO	0	15(0)
	Posaconazole	313	38(0)p
	Posaconazole	625	49(0)p
	Posaconazole	1250	48(N)p
	Posaconazole	2500	40(N)p
	Posaconazole	5000	46(N)p
	9-Aminoacridine	75	498(0)

DMSO: Dimethylsulfoxide
a: Cytotoxicity to Background Lawn: (0): None, (1): Slight, (2): Marked, (3): Complete, p: Precipitate on plate, (N): Precipitate prevented background cytotoxicity analysis

Confidential

2.6.7.8.2　細菌を用いる復帰突然変異試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Bacterial Mutagenicity Study of SCH 56592　　**Study No:** SN [redacted]026 (Continued)

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Trial #5 Mean (n=3) Revertants per Plate (Cytotoxicity)[a]
			TA97a
Without activation	Solvent Control: DMSO	0	111(0)
	Posaconazole	313	118(0)p
	Posaconazole	625	125(0)p
	Posaconazole	1250	116(N)p
	Posaconazole	2500	127(N)p
	Posaconazole	5000	128(N)p
	9-Aminoacridine	75	963(0)

DMSO: Dimethylsulfoxide

a: Cytotoxicity to Background Lawn: (0): None, (1): Slight, (2): Marked, (3): Complete, p: Precipitate on plate, (N): Precipitate prevented background cytotoxicity analysis

Confidential

2.6.7.8.3　細菌を用いる復帰突然変異試験（静注用懸濁液）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Bacterial Mutagenicity Study of SCH 56592 (Injectable Suspension) and Placebo

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Strain: *S. typhimurium* (TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102), *E. coli* (WP2*uvrA*)
Metabolizing System: Aroclor 1254-induced rat liver S9 mix
Treatment: 37±2°C for 40-56 hours
Cytotoxic Effects[a]: None considered to be test article-related
Genotoxic Effects: Negative

No. of Independent Trials: 2 (4 for TA98)
No. of Replicate Cultures/Dose Level: 3
Vehicles:
For Test Article: 5% (w/v) Dextrose for Injection
For Positive Controls: DMSO

Study No: SN[redacted]321
Location in CTD: [資料4.2.3.3.1.4: SN[redacted]321]
GLP Compliance: Yes
Date of Dosing: [redacted] [redacted] 20[redacted]

Activation Status	Test/Control Article	Dose Level (µg/plate)	Trial 1 Mean Revertant Colony Counts (n=3)					
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
Without activation	Vehicle Control: 5% Dextrose	100 µL/plate	10 (0)	105 (0)	14 (0)	86 (0)	262 (0)	21 (0)
	Placebo Control[b]	100 µL/plate	8 (0)	112 (0)	20 (0)	85 (0)	279 (0)	25 (0)
	Posaconazole	78.1	13 (0)	129 (0)	17 (0) sc	94 (0)	253 (0) sc	21 (0)
		156.25	13 (0)	96 (0)	11 (0)	95 (0)	263 (0)	24 (0)
		312.5	13 (0)	118 (0)	20 (0)	94 (0)	275 (0)	28 (0)
		625	12 (0)	117 (0)	17 (0)	99 (0)	267 (0)	22 (0)
		1250	10 (0)	107 (0)	12 (0)	82 (0)	280 (0)	37 (0)
		2500	10 (0)	121 (0)	13 (0)	90 (0)	259 (0)	26 (0)
		5000	9 (0)	110 (0)	13 (0)	82 (0)	278 (0)	24 (0
	Sodium Azide	5	529 (0)*	NA	NA	740 (0)*	NA	NA
	2-Nitrofluorene	5	NA	NA	534 (0)*	NA	NA	NA
	9-Aminoacridine	75	NA	976 (0)*	NA	NA	NA	NA
	1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine	4	NA	NA	NA	NA	NA	328 (0)*
	Cumene Hydroperoxide	200	NA	NA	NA	NA	1439 (0)*	NA

DMSO: Dimethylsulfoxide, Cytotoxicity to background lawn: (0): None, sc: small colonies. NA: Not applicable
*: ≥ two-fold increase (three-fold for TA1535) in revertant colonies over the corresponding vehicle control indicates a positive response;
a: Cytotoxicity to revertant colonies (≥ 30% decrease in revertant colonies relative to concurrent solvent controls)
b: Placebo for posaconazole

Confidential

2.6.7.8.3　細菌を用いる復帰突然変異試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Bacterial Mutagenicity Study of SCH 56592 (Injectable Suspension) and Placebo　**Study No:** SN[redacted]321 (Continued)

Activation Status	Test/Control Article	Dose Level (µg/plate)	Trial 1 Mean Revertant Colony Counts (n=3)					
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
With activation	Vehicle Control: 5% Dextrose	100 µL/plate	14 (0)	156 (0)	25 (0)	113 (0)	307 (0)	33 (0)
	Placebo Control[a]	100 µL/plate	12 (0)	181 (0)	32 (0)	110 (0)	322 (0)	33 (0)
	Posaconazole	78.1	17 (0)	192 (0)	23 (0)	110 (0)	235 (0) sc	28 (0)
		156.25	12 (0)	174 (0)	21 (0)	110 (0)	308 (0)	31 (0)
		312.5	18 (0)	156 (0)	29 (0)	112 (0)	345 (0)	32 (0)
		625	18 (0)	175 (0)	26 (0)	97 (0)	315 (0)	31 (0)
		1250	15 (0)	158 (0)	27 (0)	113 (0)	357 (0)	38 (0)
		2500	11 (0)	159 (0)	26 (0)	113 (0)	342 (0)	32 (0)
		5000	13 (0)	158 (0)	28 (0)	107 (0)	326 (0)	33 (0)
	2-Aminoanthracene	2.5	126 (0)*	945 (0)*	595 (0)*	791 (0)*	NA	NA
	2-Aminoanthracene	5	NA	NA	NA	NA	1075 (0)*	NA
	2-Aminoanthracene	20	NA	NA	NA	NA	NA	644(0)*

Cytotoxicity to background lawn: (0): None, sc: small colonies. NA: Not applicable
*: ≥ two-fold increase (three-fold for TA1535) in revertant colonies over the corresponding vehicle control indicates a positive response.
a: Placebo for posaconazole

Confidential

2.6.7.8.3　細菌を用いる復帰突然変異試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Bacterial Mutagenicity Study of SCH 56592 (Injectable Suspension) and Placebo　**Study No:** SN[redacted]321 (Continued)

Activation Status	Test/Control Article	Dose Level (µg/plate)	Trial 2 Mean Revertant Colony Counts (n=3)					
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
Without activation	Vehicle Control: 5% Dextrose	100 µL/plate	13 (0)	124 (0)	19 (0)	105 (0)	322 (0)	27 (0)
	Placebo Control[b]	100 µL/plate	9 (0)[a]	135 (0)	11 (0)[a]	105 (0)	332 (0)	35 (0)
	Posaconazole	78.1	12 (0)	130 (0)	14 (0)	106 (0)	344 (0)	35 (0)
		156.25	11 (0)	128 (0)	11 (0)[a]	101 (0)	353 (0)	38 (0)
		312.5	9 (0) [a]	132 (0)	17 (0)	96 (0)	356 (0)	35 (0)
		625	9 (0) [a]	135 (0)	10 (0)[a]	101 (0)	350 (0)	32 (0)
		1250	14 (0)	128 (0)	14 (0)	101 (0)	352 (0)	31 (0)
		2500	12 (0)	134 (0)	15 (0)	97 (0)	350 (0)	38 (0)
		5000	9 (0) [a]	132 (0)	14 (0)	92 (0)	321 (0)	30 (0)
	Sodium Azide	5	607 (0)*	NA	NA	820 (0)*	NA	NA
	2-Nitrofluorene	5	NA	NA	564 (0)*	NA	NA	NA
	9-Aminoacridine	75	NA	1345 (0)*	NA	NA	NA	NA
	1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine	4	NA	NA	NA	NA	NA	355 (0)*
	Cumene Hydroperoxide	200	NA	NA	NA	NA	1201 (0)*	NA

Cytotoxicity to background lawn: (0): None, NA: Not applicable
*: ≥ two-fold increase (three-fold for TA1535) in revertant colonies over the corresponding vehicle control indicates a positive response.
a: Cytotoxicity to revertant colonies (≥ 30% decrease in revertant colonies relative to concurrent solvent controls) was sporadic and not dose-related.
b: Placebo for posaconazole

Confidential

2.6.7.8.3　細菌を用いる復帰突然変異試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Bacterial Mutagenicity Study of SCH 56592 (Injectable Suspension) and Placebo　**Study No:** SN[redacted]321 (Continued)

Activation Status	Test/Control Article	Dose Level (µg/plate)	Trial 2 Mean Revertant Colony Counts (n=3)					
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2*uvrA*
With activation	Vehicle Control: 5% Dextrose	100 µL/plate	15 (0)	183 (0)	25 (0)	85 (0)	403 (0)	35 (0)
	Placebo Control[a]	100 µL/plate	13 (0)	201 (0)	35 (0)	112 (0)	411 (0)	37 (0)
	Posaconazole	78.1	17 (0)	201 (0)	233 (0)[b] sc	141 (0)	422 (0)	39 (0)
		156.25	20 (0)	190 (0)	23 (0)	112 (0)	385 (0)	31 (0)
		312.5	11 (0)	181 (0)	31 (0)	128 (0)	395 (0)	40 (0)
		625	17 (0)	185 (0)	27 (0)	137 (0)	454 (0)	40 (0)
		1250	15 (0)	138 (0)	32 (0)	119 (0)	441 (0)	44 (0)
		2500	17 (0)	163 (0)	22 (0)	114 (0)	421 (0)	39 (0)
		5000	12 (0)	172 (0)	29 (0)	112 (0)	404 (0)	40 (0)
	2-Aminoanthracene	2.5	163 (0)*	1028 (0)*	668 (0)	827 (0)*	NA	NA
	2-Aminoanthracene	5	NA	NA	NA	NA	1065 (0)*	NA
	2-Aminoanthracene	20	NA	NA	NA	NA	NA	557 (0)*

Cytotoxicity to background lawn: (0): None, sc: small colonies, NA: Not applicable
*: ≥ two-fold increase (three-fold for TA1535) in revertant colonies over the corresponding vehicle control indicates a positive response.
a: Placebo for posaconazole
b: Colony count was combined counts of normal size colonies and small colonies

Confidential

2.6.7.8.3　細菌を用いる復帰突然変異試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Bacterial Mutagenicity Study of SCH 56592 (Injectable Suspension) and Placebo　**Study No:** SN [redacted]321 (Continued)

Activation Status	Test/Control Article	Dose Level (µg/plate)	Trial 3[a] Mean Revertant Colony Counts (n=3) TA98
Without activation	Vehicle Control: 5% Dextrose	100 µL/plate	13 (0)
	Placebo Control[b]	100 µL/plate	13 (0)
	Posaconazole	78.1	16 (0)
		156.25	14 (0)
		5000	8 (0)[c]
	2-Nitrofluorene	5	514 (0)*
With activation	Vehicle Control: 5% Dextrose	100 µL/plate	23 (0)
	Placebo Control[b]	100 µL/plate	21 (0)
	Posaconazole	78.1	26 (0)
		156.25	25 (0)
		5000	20 (0)
	2-Aminoanthracene	2.5	778 (0)*

Cytotoxicity to background lawn: (0): None
*: ≥ two-fold increase (three-fold for TA1535) in revertant colonies over the corresponding vehicle control indicates a positive response.
a: Trial 3 was conducted due to the inconsistent findings of small colonies in previous trials with TA98.
b: Placebo for posaconazole
c: Cytotoxicity to revertant colonies (≥ 30% decrease in revertant colonies relative to concurrent solvent controls)

Confidential

2.6.7.8.3　細菌を用いる復帰突然変異試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Bacterial Mutagenicity Study of SCH 56592 (Injectable Suspension) and Placebo　**Study No:** SN [redacted]321 (Continued)

Activation Status	Test/Control Article	Dose Level (mL/plate)	Trial 4[a] Mean Revertant Colony Counts (n=3) TA98
Without activation	Vehicle Control: 5% Dextrose	100 µL/plate	11 (0)
	Placebo Control[b]	0.0016	10 (0)
		0.0031	10 (0)
		0.1	13 (0)
	2-Nitrofluorene	5 µg/plate	558 (0)*
With activation	Vehicle Control: 5% Dextrose	100 µL/plate	28 (0)
	Placebo Control[b]	0.0016	24 (0)
		0.0031	27 (0)
		0.1	21 (0)
	2-Aminoanthracene	2.5 µg/plate	836 (0)*

Cytotoxicity to background lawn: (0): None
*: ≥ two-fold increase (three-fold for TA1535) in revertant colonies over the corresponding vehicle control indicates a positive response.
a: Trial 4 was conducted due to the inconsistent findings of small colonies in previous trials with TA98.
b: Placebo for posaconazole

Confidential

2.6.7.8.4　チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いるHGPRT試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell Mutagenicity Study of SCH 56592 at the HGPRT Locus

Test for Induction of: Forward mutation in mammalian cells
Test Cells: Chinese Hamster Ovary (CHO) cells
Metabolizing System: Aroclor 1254-induced rat liver S9 mix
Vehicles: DMSO
Treatment: 4 hours at 37°C (with and without activation)
No. of Independent Trials: 2
No. of Replicate Cultures/Dose level: 2 (2 for positive control, 4 for solvent control)
No. of Cells Analyzed/Culture: 200 cells from each replicate
Study No: SN[redacted]082
Location in CTD: [資料4.2.3.3.1.5: SN[redacted]082]
GLP Compliance: Yes
Date of Dosing: [redacted], 19[redacted]
Cytotoxic Effects: Cytotoxicity was observed in Trials 1 and 2 at all doses (2.5 to 400 µg/mL) for both nonactivation and activation phases except in the activated portion of Trial 1, 100 µg/mL posaconazole.
Genotoxic Effects: Negative

TRIAL 1			Mean + s. d. (n)			
Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/mL)	Survival to Treatment - %RPE	Total Mutant 6-TGR Colonies / 2 X 10^6 cells	% Selection Plating Efficiency	Culture of Mutant Frequency / 10^6 Clonable cells $(1 + MF)^{0\ 15}$ [a]
Without activation	DMSO	10 µL/mL	100.0 + 11.2 (4)	19.8 + 8.1 (4)	89.8 + 11.5 (4)	1.45 + 0.10 (4)
	Posaconazole	2.5	70.0 + 5.8 (2)	19.5 + 0.7 (2)	108.2 + 0.7 (2)	1.41 + 0.01 (2)
	Posaconazole	5	46.4 + 16.9 (2)	24.5 + 16.3 (2)	107.5 + 3.8 (2)	1.44 + 0.13 (2)
	Posaconazole	10	78.0 + 12.7 (2)	29.0 + 8.5 (2)	124.2 + 5.5 (2)	1.46 + 0.07 (2)
	Posaconazole	20	61.4 + 9.9 (2)	31.5 + 16.3 (2)	112.1 + 0.6 (2)	1.49 + 0.11 (2)
	Posaconazole	40	37.0 + 0.8 (2)	19.5 + 10.6 (2)	102.1 + 0.6 (2)	1.41 + 0.11 (2)
	BrdUrd	62.5	115.7 + 28.0 (2)	194.5 + 34.6 (2)	96.4 + 0.1 (2)	2.00 + 0.05 (2)[b]
With activation	DMSO	10 µL/mL	100.0 + 5.2 (4)	20.5 + 7.9 (4)	84.9 + 9.1 (4)	1.46 + 0.11 (4)
	Posaconazole	12.5	33.6 + 0.1 (2)	17.0 + 17.0 (2)	68.1 + 6.0 (2)	1.43 + 0.25 (2)
	Posaconazole	25	45.4 + 2.7 (2)	15.5 + 2.1 (2)	71.3 + 10.3 (2)	1.45 + 0.00 (2)
	Posaconazole	50	77.5 + 1.8 (2)	15.5 + 9.2 (2)	67.5 + 11.8 (2)	1.44 + 0.09 (2)
	Posaconazole	100	102.9 + 8.4 (2)	17.0 + 1.4 (2)	84.3 + 4.5 (2)	1.43 + 0.03 (2)
	Posaconazole	400	60.1 + 7.5 (2)	25.5 + 7.8 (2)	96.1 + 3.7 (2)	1.49 + 0.07 (2)
	3-MCA	6.25	81.1 + 21.8 (2)	913.0 + 198.0 (2)	78.2 + - (1)	2.66 + - (1)[b]

DMSO: Dimethylsulfoxide, BrdUrd: 5-Bromo-2'-deoxyuridine, 3-MCA: 3-Methylcholanthrene, RPE: Relative plating efficiency, MF: Mutant frequency
a: Data on mutant frequency was transformed prior to statistical analysis according to statistical method of Snee and Irr.
b: Statistically significant dose response component or difference from solvent control at alpha level of 0.001.

C Confidential

2.6.7.8.4　チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いるHGPRT試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell Mutagenicity Study of SCH 56592 at the HGPRT Locus　**Study No:** SN[redacted]082 (Continued)

TRIAL 2			Mean + s. d. (n)			
Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/mL)	Survival to Treatment - %RPE	Total Mutant 6-TGR Colonies / 2 X 10^6 cells	% Selection Plating Efficiency	Culture of Mutant Frequency / 10^6 Clonable cells $(1 + MF)^{0.15}$ [a]
Without activation	DMSO	10 µL/mL	100.0 + 15.1 (4)	14.0 + 10.7 (4)	81.0 + 11.6 (4)	1.38 + 0.09 (4)
	Posaconazole	2.5	91.2 + 12.4 (2)	10.5 + 4.9 (2)	69.8 + 7.5 (2)	1.37 + 0.11 (2)
	Posaconazole	5	73.9 + 2.1 (2)	18.0 + 2.8 (2)	70.8 + 4.6 (2)	1.48 + 0.02 (2)
	Posaconazole	10	87.0 + 3.2 (2)	12.0 + 0.0 (2)	87.9 + 4.1 (2)	1.36 + 0.01 (2)
	Posaconazole	20	82.9 + 4.5 (2)	12.5 + 7.8 (2)	86.5 + 3.3 (2)	1.36 + 0.11 (2)
	Posaconazole	40	84.1 + 7.6 (2)	19.0 + 1.4 (2)	91.3 + 3.8 (2)	1.44 + 0.01 (2)
	BrdUrd	62.5	86.1 + 10.3 (2)	269.5 + 9.2 (2)	98.7 + 4.9 (2)	2.09 + 0.01 (2)[b]
With activation	DMSO	10 µL/mL	100.0 + 9.6 (4)	9.5 + 3.0 (4)	71.2 + 6.6 (4)	1.35 + 0.08 (4)
	Posaconazole	12.5	70.2 + 4.3 (2)	11.0 + 1.4 (2)	63.6 + 2.9 (2)	1.40 + 0.02 (2)
	Posaconazole	25	65.1 + 2.6 (2)	14.0 + 2.8 (2)	65.0 + 0.9 (2)	1.45 + 0.04 (2)
	Posaconazole	50	74.3 + 14.8 (2)	10.5 + 4.9 (2)	51.1 + 3.4 (2)	1.43 + 0.11 (2)
	Posaconazole	100	70.5 + 4.1 (2)	4.5 + 3.5 (2)	58.2 + 0.9 (2)	1.25 + 0.13 (2)
	Posaconazole	400	68.3 + 7.9 (2)	6.5 + 2.1 (2)	78.4 + 2.5 (2)	1.28 + 0.06 (2)
	3-MCA	6.25	71.2 + 1.4 (2)	718.5 + 313.2 (2)	80.7 + 7.0 (2)	2.48 + 0.14 (2)[b]

DMSO: Dimethylsulfoxide, BrdUrd: 5-Bromo-2'-deoxyuridine, 3-MCA: 3-Methylcholanthrene, RPE: Relative plating efficiency, MF: Mutant frequency
a: Data on mutant frequency was transformed prior to statistical analysis according to statistical method of Snee and Irr.
b: Statistically significant dose response component or difference from solvent control at alpha level of 0.001.

Confidential

2.6.7.8.5　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Chromosome Aberration Study of SCH 56592 in Human Peripheral Blood Lymphocytes

Test for Induction of: Chromosome Aberrations
Strains: Human peripheral blood lymphocytes
Metabolizing System: Aroclor1254-induced rat liver S9 mix
Vehicles:
For Test Article: DMSO
For Positive Controls: Sterile deionized water

No. of Independent Trials: 3
No. of Replicate Cultures/dose level: 2 (1 for negative, solvent and positive controls)
No. of Cells Analyzed/Culture: 100 cells/culture, 200 cells/dose (at least 25 cells from one of the positive controls)

Study No: SN [redacted]049
Location in CTD: [資料4.2.3.3.1.6: SN [redacted]049]
GLP Compliance: Yes
Date of Dosing: [redacted], 19[redacted]

Treatment: Nonactivation: ≈24- and ≈48-hour treatments with ≈27- and ≈51-hour harvests, respectively (Donor 1 and 2); Activation: 3-hour treatment with ≈24- and ≈48-hour harvests (Donor 1 and 2); a control of 3-hour treatment without metabolic activation with ≈24-hour harvest was also included in the assays with metabolic activation.
Cytotoxic Effects: Slight increases in polyploid cells were observed at the 48 hour harvest with metabolic activation in both donors. Most of the polyploid cells were tetraploid or near-tetraploid. Since polyploidy induction has not been associated with known adverse effects, these increases are not expected to have toxicological significance. The no effect dose level was 25 µg/mL.
Genotoxic Effects: Negative

Donor 1 (Female)

Metabolic Activation	Test/Control Article	Dose Levels[a] (µg/mL)	Cytotoxicity[b] (% of control)	% Polyploid Cells	% Aberrant Cells	
					-gaps	+gaps
Without Activation (24-hr treatment, 27-hr harvest)	DMSO	10 µL/mL	100	3.0	0.0	1.0
	Posaconazole	25	71	0.5	0.5	0.5
	Posaconazole	50	64	1.5	0.5	0.5
	Posaconazole	100	57	0.5	1.0	1.5
	Posaconazole	150	61	1.0	0.5	1.5
	Mitomycin C	0.3	71	0.0	20.0	28.0

DMSO: Dimethylsulfoxide
a: Only doses scored for chromosome aberrations are listed.
b: % of mitotic reduction as related to the vehicle control

C Confidential

2.6.7.8.5　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Chromosome Aberration Study of SCH 56592 in Human Peripheral Blood Lymphocytes　**Study No:** SN [redacted]049 (Continued)

Donor 1 (Female, Continued)						
Metabolic Activation	Test/Control Article	Dose Levels[a] (µg/mL)	Cytotoxicity[b] (% of control)	% Polyploid Cells	% Aberrant Cells	
					-gaps	+gaps
Without Activation (48-hr treatment, 51-hr harvest)	DMSO	10 µL/mL	100	2.0	0.0	0.0
	Posaconazole	25	51	1.0	1.0	1.0
	Posaconazole	50	71	1.0	1.5	1.5
	Posaconazole	100	37	1.0	0.5	0.5
	Posaconazole	150	60	3.0	1.0	1.0
	Mitomycin C	0.15	34	1.0	40.0	44.0
With Activation (3-hr treatment, 24-hr harvest)	DMSO	10 µL/mL	100	0.0	0.0	0.0
	Posaconazole	25	147	1.0	0.0	0.0
	Posaconazole	50	137	0.0	0.5	1.0
	Posaconazole	100	100	1.0	0.0	0.0
	Posaconazole	150	126	0.0	0.5	0.5
	Cyclophosphamide	50	168	0.0	32.0	32.0
With Activation (3-hr treatment, 48-hr harvest)	DMSO	10 µL/mL	100	0.0	0.0	0.0
	Posaconazole	25	100	0.5	0.5	0.5
	Posaconazole	50	92	2.0	1.5	1.5
	Posaconazole	100	44	3.8	0.5	0.5
	Posaconazole	150	42	2.5	2.0	2.0
	Cyclophosphamide	150	12	1.0[c]	28.0	28.0

DMSO: Dimethylsulfoxide
a: Only doses scored for chromosome aberrations are listed.
b: % of mitotic reduction as related to the vehicle control
c: 100 metaphases were analyzed from this culture for polyploidy.

Confidential

2.6.7.8.5　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Chromosome Aberration Study of SCH 56592 in Human Peripheral Blood Lymphocytes　**Study No:** SN[redacted]049 (Continued)

Donor 1 (Female, Continued)						
Metabolic Activation	Test/Control Article	Dose Levels[a] (µg/mL)	Cytotoxicity[b] (% of control)	% Polyploid Cells	% Aberrant Cells	
					-gaps	+gaps
Without Activation (3-hr treatment, 24-hr harvest)	DMSO	10 µL/mL	100	0.0	0.0	0.0
	Posaconazole	25	88	1.5	0.0	0.0
	Posaconazole	50	61	0.5	1.5	1.5
	Posaconazole	100	90	1.0	0.5	1.0
	Posaconazole	150	56	0.0	0.0	0.0
	Mitomycin C	1.50	88	1.0	14.0	18.0

DMSO: Dimethylsulfoxide
a: Only doses scored for chromosome aberrations are listed.
b: % of mitotic reduction as related to the vehicle control

Confidential

2.6.7.8.5　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Chromosome Aberration Study of SCH 56592 in Human Peripheral Blood Lymphocytes　**Study No:** SN[redacted]049 (Continued)

Donor 2 (Male)						
Metabolic Activation	Test/Control Article	Dose Levels[a] (µg/mL)	Cytotoxicity[b] (% of control)	% Polyploid Cells	% Aberrant Cells	
					-gaps	+gaps
Without Activation (24-hr treatment, 27-hr harvest)	DMSO	10 µL/mL	100	0.0	0.0	1.0
	Posaconazole	25	57	0.0	0.5	1.0
	Posaconazole	50	51	0.0	0.5	0.5
	Posaconazole	100	41	0.0	0.5	0.5
	Posaconazole	150	33	1.5	0.0	0.5
	Mitomycin C	0.30	31	0.0	24.0	28.0
Without Activation (48-hr treatment, 51-hr harvest)	DMSO	10 µL/mL	100	0.0	0.0	2.0
	Posaconazole	25	53	0.0	0.0	0.5
	Posaconazole	50	47	0.0	1.0	2.0
	Posaconazole	100	53	0.0	1.0	1.0
	Posaconazole	150	67	0.0	1.0	1.0
	Mitomycin C	0.15	140	0.0	36.0	40.0
With Activation (3-hr treatment, 24-hr harvest)	DMSO	10 µL/mL	100	0.0	0.0	1.0
	Posaconazole	25	48	0.5	0.5	0.5
	Posaconazole	50	64	0.0	0.0	0.0
	Posaconazole	100	89	0.5	0.5	0.5
	Posaconazole	150	45	0.5	0.5	0.5
	Cyclophosphamide	20	43	0.0	20.0	20.0

DMSO: Dimethylsulfoxide
a: Only doses scored for chromosome aberrations are listed.
b: % of mitotic reduction as related to the vehicle control

Confidential

2.6.7.8.5　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Chromosome Aberration Study of SCH 56592 in Human Peripheral Blood Lymphocytes　**Study No:** SN[redacted]049 (Continued)

Donor 2 (Male, Continued)						
Metabolic Activation	Test/Control Article	Dose Levels[a] (μg/mL)	Cytotoxicity[b] (% of control)	% Polyploid Cells	% Aberrant Cells	
					-gaps	+gaps
With Activation (3-hr treatment, 48-hr harvest)	DMSO	10 μL/mL	100	0.3	0.0	0.0
	Posaconazole	25	88	0.3	0.0	0.0
	Posaconazole	50	55	3.3	0.5	0.5
	Posaconazole	100	39	5.0	0.0	0.0
	Posaconazole	150	25	3.3	0.0	0.0
	Cyclophosphamide	150	33	0.0[c]	12.0	12.0
Without Activation (3-hr treatment, 24-hr harvest)	DMSO	10 μL/mL	100	0.0	1.0	1.0
	Posaconazole	25	151	0.0	0.0	0.5
	Posaconazole	50	102	0.0	0.0	0.0
	Posaconazole	100	100	1.5	0.5	0.5
	Posaconazole	150	49	0.0	0.0	0.0
	Mitomycin C	1	34	0.0	24.0	28.0

DMSO: Dimethylsulfoxide
a: Only doses scored for chromosome aberrations are listed.
b: % of mitotic reduction as related to the vehicle control
c: 100 metaphases were analyzed from this culture for polyploidy.

Confidential

2.6.7.8.6　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（静注用懸濁液）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Chromosome Aberration Study of SCH 56592 (Injectable Suspension) and Placebo in Human Peripheral Blood Lymphocytes

Test for Induction of: Chromosome aberrations
Strain: Human peripheral blood lymphocytes
Metabolizing System: Aroclor 1254-induced rat liver S9 mix
Vehicles: For Test Article: 5% (w/v) Dextrose for Injection
For Positive Controls: Sterile deionized water
No. of Independent Trials: 2
No. of Replicate Cultures/Dose: 2
No. of Cells Analyzed/Culture: 100 cells from each replicate
Study No: SN[redacted]322
Location in CTD: [資料4.2.3.3.1.8: SN[redacted]322]
GLP Compliance: Yes
Dates of Dosing: [redacted] 20[redacted] (Trial 1)
[redacted] 20[redacted] (Trial 2)
Treatment: Without and with S9 activation: ≈4-hour treatment/22-hour harvest (Trial 1);
Without S9 activation: ≈19-hour treatment/22-hour harvest; With S9 activation: ≈4-hour treatment/22-hour harvest (Trial 2)
Cytotoxic Effects: Dose-related decrease in mitotic index
Genotoxic Effects: Negative

TRIAL 1

Metabolic Activation	Test/Control Article	Dose Levels[a] (µg/mL)	Cytotoxicity (% mitotic reduction)	% Polyploid Cells[b]	Mean % Aberrant Cells[b]	
					-gaps	+gaps
Without activation	5% Dextrose	10 µL/mL	0	0.0	0.0	1.0
	RPMI 1640 medium		--	0.0	0.0	0.0
	Placebo Control	10 µL/mL	5	0.0	0.0	2.0
	Posaconazole (Injectable Suspension)	7.83	7	0.0	0.5	0.5
		15.7[c]	36	0.0	0.0	1.0
		31.3[d]	0	0.0	0.0	1.0
		62.5[d]	33	0.0	0.0	0.5
		250[e]	36	0.0	0.5	0.5
		500[e]	44	0.0	0.0	1.0
	Mitomycin C[f]	1	78	1.0	56.0[g]	61.0[g]

a: Only doses scored for chromosome aberrations are listed.
b: Average of two cultures
c: Precipitate present at wash
d: Precipitate present at dosing and wash.
e: Precipitate present at dosing, wash and harvest.
f: 50 cells analyzed per culture
g: Significantly greater than the vehicle control ($p \leq 0.01$).

C Confidential

2.6.7.8.6　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Chromosome Aberration Study of SCH 56592 (Injectable Suspension) and Placebo in Human Peripheral Blood Lymphocytes

Study No: SN[redacted]322 (Continued)

TRIAL 1						
Metabolic Activation	Test/Control Article	Dose Levels[a] (µg/mL)	Cytotoxicity (% mitotic reduction)	% Polyploid Cells[b]	Mean % Aberrant Cells[b]	
					-gaps	+gaps
With activation	5% Dextrose	10 µL/mL	0	0.0	0.5	0.5
	RPMI 1640 medium	--	--	0.0	0.5	1.5
	Placebo Control	10 µL/mL	0	0.0	0.5	1.5
	Posaconazole	7.83	17	0.0	0.0	0.5
	(Injectable Suspension)	31.3[c]	28	0.0	0.0	0.5
		62.5[c]	34	0.5	1.5	3.5
		125[c]	45	0.0	1.5	1.5
	Cyclophosphamide[d]	25	69	0.0	43.0[e]	46.0[e]

a: Only doses scored for chromosome aberrations are listed.
b: Average of two cultures
c: Precipitate present at dosing and wash
d: 50 cells analyzed per culture
e: Significantly greater than the vehicle control ($p \leq 0.01$)

C Confidential

2.6.7.8.6　ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Chromosome Aberration Study of SCH 56592 (Injectable Suspension) and Placebo in Human Peripheral Blood Lymphocytes

Study No: SN [redacted]322 (Continued)

TRIAL 2						
Metabolic Activation	Test/Control Article	Dose Levels[a] (µg/mL)	Cytotoxicity (% mitotic reduction)	% Polyploid Cells[b]	Mean % Aberrant Cells[b]	
					-gaps	+gaps
Without activation	5% Dextrose	10 µL/mL	0	0.0	0.5	3.5
	RPMI 1640 medium	--	--	0.0	0.5	1.0
	Placebo Control	10 µL/mL	31	0.0	1.0	5.5
	Posaconazole	7.80	7	0.5	1.0	1.0
	(Injectable Suspension)	125[c]	39	0.0	0.0	1.0
		250[d]	41	0.0	1.0	3.0
		500[d]	55	0.0	0.0	2.0
	Mitomycin C[e]	0.3	82	0.0	37.6[f]	48.0[f]
With activation	5% Dextrose	10 µL/mL	0	0.0	0.0	0.5
	RPMI 1640 medium	--	--	0.0	1.0	3.0
	Placebo Control	10 µL/mL	0	0.0	0.0	3.5
	Posaconazole	7.80	19	0.0	2.0	4.0
	(Injectable Suspension)	125[c]	28	0.0	0.0	3.0
		250[d]	23	0.0	2.5	6.0
		500[d]	34	0.0	1.0	1.5
	Cyclophosphamide[g]	25	60	0.0	40.0[f]	50.0[f]

a: Only doses scored for chromosome aberrations are listed.
b: Average of two cultures
c: Precipitate present at dosing and wash
d: Precipitate present at dosing, wash and harvest
e: 75 cells analyzed from culture A; 50 cells analyzed from culture B.
f: Significantly greater than the vehicle control ($p \leq 0.01$)
g: 50 cells analyzed per culture

Confidential

2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1　マウス小核試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Mouse Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Study of SCH 56592

Test for Induction of: Bone marrow micronuclei
Species/Strain: Mouse/Crl:CD-1(ICR)
Age: 6 to 8 weeks
Cells Evaluated: Polychromatic erythrocytes (PCE) for micronuclei; PCE and normochromatic erythrocytes (NCE) for bone marrow suppression
No. of Cells Analyzed/Animal: 2000
Toxic/Cytotoxic Effects: ≥45 mg/kg/day
Genotoxic Effects: Negative
Treatment Schedule: Once daily for two consecutive days
Sampling Time: 24 (Trial1) and 48 (Trial 2) hours post final dose
Method of Administration: Intraperitoneal injection
Vehicle/Formulation: Posaconazole in 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose
Study No: SN [redacted]083
Location in CTD: [資料4.2.3.3.2.1: SN [redacted]083]
GLP Compliance: Yes
Date of Dosing: [redacted], 19[redacted]
Evidence of Exposure: Bone marrow toxicity was observed at all doses.
Special Features: None

Test Article	Dose (mg/kg/day)	No. of Animals	Mean % Mn-PCE	Mean % Mn-NCE	PCE/NCE Ratio (Mean + S.E.M.)
Trial 1 (24-hr sampling)- Males					
Methylcellulose	0	5M	1.60	1.84	1.27 + 0.108
Posaconazole	45	5M	1.60	0.59	0.86 + 0.066 [a]
Posaconazole	90	5M	0.90	0.47[b]	0.95 + 0.029 [b]
Posaconazole	180	5M	1.90	1.05	0.71 + 0.034 [a]
Cyclophosphamide	50	5M	32.50[c]	4.17[a]	0.50 + 0.035 [a]
Trial 1 (24-hr sampling)- Females					
Methylcellulose	0	5F	1.40	0.82	1.18 + 0.047
Posaconazole	45	5F	1.40	0.52	0.88 + 0.068[b]
Posaconazole	90	5F	1.80	1.11	0.81 + 0.048[a]
Posaconazole	180	5F	0.80	0.79	0.75 + 0.079[a]
Cyclophosphamide	50	5F	33.70 [c]	5.18	0.56 + 0.035[a]

M: Male, F: Female, PCE: Polychromatic erythrocyte, NCE: Normochromatic erythrocyte, Mn: Micronucleated, S.E.M.: Standard error of the mean
a: Statistically different from control at alpha level of 0.01
b: Statistically different from control at alpha level of 0.05
c: Statistically different from control at alpha level of 0.001

C Confidential

2.6.7.9.1　マウス小核試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Mouse Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Study of SCH 56592　　**Study No:** SN[redacted]083 (Continued)

Test Article	Dose (mg/kg/day)	No. of Animals	Mean % Mn-PCE	Mean % Mn-NCE	PCE/NCE Ratio (Mean + S.E.M.)
Trial 2 (48-hr sampling)- Males					
Methylcellulose	0	5M	1.70	1.19	1.10 + 0.067
Posaconazole	45	5M	1.30	0.99	0.91 + 0.041
Posaconazole	90	5M	1.70	0.93	0.94 + 0.053
Posaconazole	180	5M	1.20	0.75	0.75 + 0.037[a]
Cyclophosphamide	30	5M	12.00[b]	3.85[b]	0.56 + 0.053[a]
Trial 2 (48-hr sampling)- Females					
Methylcellulose	0	5F	1.90	0.95	1.20 + 0.052
Posaconazole	45	5F	1.20	0.46	1.03 + 0.206
Posaconazole	90	5F	1.40	0.98	0.74 + 0.093[c]
Posaconazole	180	4F	1.00	0.69	0.52 + 0.050[a]
Cyclophosphamide	30	5F	9.20[b]	3.31[b]	0.61 + 0.065[a]

M: Male, F: Female, PCE: Polychromatic erythrocyte, NCE: Normochromatic erythrocyte, Mn: Micronucleated, S.E.M.: Standard error of the mean
a: Statistically different from control at alpha level of 0.01
b: Statistically different from control at alpha level of 0.001
c: Statistically different from control at alpha level of 0.05

Confidential

2.6.7.9.2　マウス小核試験（静注用懸濁液）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Mouse Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Study of SCH 56592 (Injectable Suspension) and Placebo

Test for Induction of: Bone marrow micronuclei
Species/Strain: Mouse/Crl:CD-1(ICR)
Age: 8 weeks
Cells Evaluated: Polychromatic erythrocytes (PCE) for micronuclei; PCE and normochromatic erythrocytes (NCE) for bone marrow suppression
Vehicle/Formulation: 5% (w/v) Dextrose for Injection
Treatment Schedule: Once a day for three consecutive days [a]
Sampling Time: 24 hr after last dose
Method of Administration: Intravenous injection[a]
No. of Cells Analyzed/Animal/Dose/Time Point: 2000 cells
Study No: SN[redacted]140
Location in CTD: [資料4.2.3.3.2.2: SN[redacted]140]
GLP Compliance: Yes
Date of Dosing: [redacted]-[redacted][redacted] 20[redacted]
Toxic/Cytotoxic Effects: Mortality at the high dose of 100 mg/kg/day
Genotoxic Effects: Negative
Evidence of Exposure: Mortality at the high dose
Special Features: None

Test/Control Article	Dose (mg/kg/day)	Harvest Timepoint	Number of Males	Mean % MN-PCE (±SE)	Mean PCE/NCE Ratio (±SE)
Vehicle	10 mL/kg	24 hr	5	0.08 ± 0.01	0.72 ± 0.10
Placebo	10 mL/kg	24 hr	5	0.06 ± 0.01	0.52 ± 0.06
Posaconazole	25	24 hr	5	0.10 ± 0.02	0.99 ± 0.08
	50	24 hr	5	0.07 ± 0.01	0.64 ± 0.14
	100	24 hr	5	0.08 ± 0.01	0.57 ± 0.05
Cyclophosphamide	80[a]	24 hr	5	3.02 ± 0.12[b]	0.75 ± 0.06

MN: Micronucleated, SE: Standard error of the mean
a: Positive control animals received a single oral gavage dose approximately 24 hours prior to bone marrow harvest
b: Significantly greater than the vehicle control (Dunnett's Test, $p \leq 0.01$)

Confidential

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.1　マウスの3週間混餌経口投与予備試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Week Investigational Palatability and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Mice

Species/Strain: Mouse/Crl:CD-1(ICR)
Initial Age: 6 weeks
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Special Features: NA

Duration of Dosing: 0, 15, 30 and 60 mg/kg/day: 21 days, 120 and 240 mg/kg/day: 3 to 4 days
Duration of Postdose: NA
Method of Administration: Oral (diet)
Vehicle/Formulation: Posaconazole in Purina Certified Diet® #5002 (meal)

Study No. SN[redacted]259

Location in CTD: [資料4.2.3.4.1.1: SN[redacted]259]
GLP Compliance: No

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		30		60		120		240	
Number of Animals	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18
Toxicokinetics												
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µg·hr/mL)												
Day 21	NC	NC	101	91.8	157	165	252	254	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]
Posaconazole Plasma Concentration Range (µg/mL)												
Day 21	BLQ	BLQ	2.78-5.70	1.32-5.72	4.92-10.7	4.70-9.32	7.09-13.7	3.74-15.7	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]
Unscheduled Sacrificed Mice (µg/mL)												
Day 4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11.4-21.9	13.0-22.3	7.97-22.6	14.2-34.6

M: Male, F: Female, NC: Not able to be calculated due to below the limit of quantitation, BLQ: below the limit of quantitation of the assay (0.3 µg/mL), NA: Not applicable
a: Due to mortality

Confidential

2.6.7.10.1　マウスの3週間混餌経口投与予備試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Week Investigational Palatability and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Mice　**Study No:** SN [redacted]259 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		30		60		120		240	
Number of Animals	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18
Noteworthy Findings												
Died or Sacrificed Moribund	0/18	0/18	0/18	0/18	0/18	0/18	0/18	0/18	18/18	18/18	18/18	18/18
Body Weight[a]	-	-	-	-	-	-	-	-	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]
Food Consumption[c] **(%)**	5.1 g	4.8 g	+4	+4	-2	+8	+2	+4	-52*	-64*	-65*	-71*
Clinical Observations												
Hypoactive	-	-	-	-	-	-	-	-	10/18*	9/18*	15/18*	13/18*
Mean Drug Consumption (mg/kg/day)	NA	NA	15.5	15.6	30.5	32.2	60.7	62.9	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]

Notes: Palatability and Drug Consumption: Posaconazole was palatable when administered as an admixture in the diet at daily doses up to 60 mg/kg/day. Palatability at daily doses of 120 and 240 mg/kg/day could not be adequately assessed because of the effects of posaconazole-related toxicity on food consumption. Mean drug consumption values over the dosing period in the 15, 30 and 60 mg/kg/day dose groups were within 7% of intended drug intake. Individual drug consumption values in the 120 and 240 mg/kg/day dose groups were below intended drug intake.

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, -: No noteworthy findings, NA: Not applicable, *: Considered test article-related,

a: Mortality precluded assessment of body weight effects in the 120 and 240 mg/kg/day dose groups.

b: Due to mortality

c: At end of dosing period. For the controls and 15, 30 and 60 mg/kg/day dose groups, Week 3 values are shown. For the 120 and 240 mg/kg/day dose groups, Week 1 values were used for calculation of percent differences from control. For controls, group means (g/day) are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

Confidential

2.6.7.10.2　マウスの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Mice

Species/Strain: Mouse/Crl:CD-1(ICR)	**Duration of Dosing:** 91 to 94 days	**Study No.** SN[redacted]087
Initial Age: 6 weeks	**Duration of Postdose:** NA	**Location in CTD:** [資料4.2.3.4.1.2: SN[redacted]087]
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]	**Method of Administration:** Oral (diet)	**GLP Compliance:** Yes[a]
Special Features: NA	**Vehicle/Formulation:** Purina Mills, Inc. Certified Diet® #5002 (meal)	
NOAEL: 15 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		60		90	
Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Toxicokinetics Mean Posaconazole Plasma Concentration (μg/mL) Day 86	BLQ	BLQ	3.98	4.70	10.8	12.7	15.6	18.1
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	1[b]
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Mean Drug Consumption (mg/kg/day)	NA	NA	15.1	15.3	59.3	60.5	91.5	90.8

M: Male, F: Female, BLQ: below the limit of quantitation of the assay (0.3 μg/mL), -: No noteworthy findings, NA: Not applicable
a: With the exception of a finalized standard operating procedure for isoflurane-induced anesthesia during the scheduled necropsy.
b: Death considered not posaconazole-related.

Confidential

2.6.7.10.2　マウスの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]087 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		60		90	
Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Hematology								
Red Blood Cells (10^6)	8.13	8.52	8.11	8.27	7.93	8.23	7.42*	8.08*
Hemoglobin (g/dL)	12.74	13.93	12.82	13.52	12.79	13.21	11.73*	12.70[a]*
Hematocrit (%)	36.5	39.5	36.9	38.2	36.6	37.7	33.7*	36.6[b]*
Reticulocytes (%)	1.61	1.76	1.52	1.74	1.90	1.81	2.51[a]*	2.07*
White Blood Cells (10^3)	2.93	2.62	2.79	2.02	1.79*	1.92*	1.22*	2.47
Lymphocytes (10^3)	1.41	1.89	1.41	1.41	0.68*	1.13*	0.47*	1.02*
Neutrophils (10^3)	1.44	0.65	1.33	0.55	1.06*	0.69	0.70*	1.26
Monocytes (10^3)	0.02	0.02	0.01	0.00	0.04	0.06	0.03	0.14[b]
Serum Chemistry								
Alanine Aminotransferase (U/L)	29.5	24.5	32.8	30.3	51.8[c]*	78.1[d]*	93.9[d]*	318.3[c]*
Potassium (mEq/L)	5.29	5.13	5.40	4.93	5.30	4.39[b]	6.23[b]*	4.29[a]
Total Protein (g/dL)	5.09	5.13	4.93	4.92	4.81	4.94	4.57*	4.70[b]*
Organ Weights[e] (%)								
Liver	1.31 g	1.11 g	+5	+2	+11*	+35[d]*	+37[a]*	+76[d]*
Spleen	0.08 g	0.09 g	+13	0	+25*	+33[d]*	+62[c]*	+111[d]*
Heart	-	0.14 g	-	0	-	+14[a,f]*	-	+14[a,f]*
Kidneys	-	0.41 g	-	0	-	+12[a,f]*	-	+24[a,f]*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings
a: Dunnett's test; $p < 0.01$; values were statistically different from control.
b: Dunnett's test; $p < 0.05$; values were statistically different from control.
c: Satterthwaite's test; $p < 0.05$; values were statistically different from control.
d: Satterthwaite's test; $p < 0.01$; values were statistically different from control.
e: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences are shown for the absolute organ weights.
f: These findings are not correlated with any test article-related histopathologic changes.

Confidential

2.6.7.10.2　マウスの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]087 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		60		90	
Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Gross Pathology								
External Ears								
-scabs[a]	1/15	0/15	2/15	1/15	5/15	1/15	7/15	2/15
-discoloration, diffuse[a]	1/15	0/15	2/15	1/15	5/15	1/15	7/15	3/15
-partially missing[a]	1/15	0/15	1/15	1/15	4/15	1/15	6/15	1/15
-thickened[a]	1/15	0/15	1/15	0/15	3/15	0/15	7/15	1/15
Mandibular Lymph Nodes								
-enlarged[a,b]	2/15	0/15	2/15	0/15	5/15	0/15	8/15	5/15
Mesenteric Lymph Node								
-enlarged[a,b]	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15	5/15
Spleen								
-enlarged[a]	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	2/15

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined

a: Findings of uncertain relationship to posaconazole administration.

b: Many of the mice with enlarged lymph nodes had ear lesions; therefore the lymph node enlargement was possibly secondary to the inflammatory process or underlying infection. This was true across all groups, not just the high-dose group.

Confidential

2.6.7.10.2　マウスの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]087 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		60		90	
Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology								
Liver								
-single cell necrosis								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	3/15*	7/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15	0/15	4/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*
-diffuse hepatocellular hypertrophy								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	5/15*	7/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*
-anisocytosis								
minimal	8/15	5/15	9/15	4/15	5/15	6/15	11/15*	7/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	4/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*
-mixed cell infiltrates								
minimal	0/15	1/15	0/15	1/15	1/15	1/15	0/15	5/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*
-Kupffer's cells vacuolated								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	2/15*	6/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	6/15*	3/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*
-Kupffer's cells prominent								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	4/15*	1/15*	4/15*	2/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	1/15*	3/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

Confidential

2.6.7.10.2　マウスの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]087 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		60		90	
Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Spleen								
-vacuolated histiocytes								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	0/15	4/15*	1/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15	0/15	0/15
-extramedullary hematopoiesis[a]								
minimal	13/15	8/15	7/15	6/15	0/15	1/15	0/15	0/15
mild	2/15	7/15	8/15	9/15	12/15	9/15	10/15	4/15
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15	5/15	5/15	11/15
-apoptosis[a]								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15	0/15	4/15	1/15
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	0/15
Mesenteric Lymph Nodes								
-vacuolated histiocytes								
minimal	0/15	0/15	0/13	0/15	12/15*	8/15*	6/14*	8/15*
mild	0/15	0/15	0/13	0/15	0/15	1/15*	4/14*	3/15*
-lymphoid hyperplasia[a]								
minimal	2/15	6/15	4/13	7/15	8/15	6/15	3/14	8/15
mild	1/15	0/15	0/13	0/15	1/15	4/15	1/14	3/15
-apoptosis[a]								
minimal	1/15	0/15	0/13	1/15	8/15	3/15	6/14	9/15
mild	0/15	0/15	0/13	0/15	3/15	0/15	4/14	0/15

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Findings are considered secondary to the inflammatory changes or underlying infection (refer to histopathologic findings in the ears), the primary test article-related changes or nonspecific stress.

Confidential

2.6.7.10.2　マウスの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]087 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		60		90	
Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Mandibular Lymph Nodes								
-vacuolated histiocytes								
minimal	0/15	0/14	0/15	0/15	2/14*	0/14	2/14*	2/15*
-lymphoid hyperplasia[a]								
minimal	1/15	1/14	2/15	3/15	2/14	4/14	2/14	4/15
mild	1/15	0/14	1/15	0/15	4/14	3/14	5/14	2/15
moderate	1/15	0/14	1/15	0/15	4/14	0/14	3/14	3/15
Lungs								
-accumulation of vacuolated alveolar macrophages								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	11/15*	11/15*	7/15*	11/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	2/15*	5/15*	2/15*
Ovaries								
-interstitial cell hyperplasia	NA		NA		NA		NA	
minimal		0/15		0/15		0/15		3/15*
mild		0/15		0/15		0/15		2/15*
moderate		0/15		0/15		0/15		5/15*
Adrenal Glands-Cortex								
-diffuse vacuolation, zona fasciculata								
minimal	0/15	0/15	NA	0/15	NA	1/15*	1[b]/15	6/15*
mild	0/15	0/15	NA	0/15	NA	1/15*	0/15	2/15*
-diffuse hypertrophy with anisocytosis								
minimal	0/15	0/15	NA	0/15	NA	4/15*	0/15	5/15*
mild	0/15	0/15	NA	0/15	NA	2/15*	0/15	4/15*
moderate	0/15	0/15	NA	0/15	NA	0/15	0/15	4/15*
-diffuse atrophy								
moderate	0/15	0/15	NA	0/15	NA	0/15	0/15	1/15*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable

a: Findings are considered secondary to the inflammatory changes or underlying infection (refer to histopathologic findings in the ears), the primary test article-related changes or nonspecific stress.

b: Not considered test article-related.

Confidential

2.6.7.10.2　マウスの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]087 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		60		90	
Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Ears								
-suppurative dermatitis[a]								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15	0/15
mild	1/15	0/15	2/15	0/15	3/15	1/15	3/15	1/15
moderate	1/15	0/15	0/15	1/15	3/15	0/15	3/15	1/15
-nonsuppurative dermatitis[a]								
minimal	0/15	0/15	0/15	1/15	4/15	4/15	1/15	1/15
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	0/15
-serocellular crust[a]								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15	1/15	2/15	1/15
mild	1/15	0/15	1/15	0/15	3/15	1/15	5/15	1/15
moderate	1/15	0/15	1/15	1/15	1/15	0/15	2/15	1/15
Thymus								
-apoptosis[b]								
minimal	1/15	0/15	1/15	0/15	3/15	3/15	7/15	5/15
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15	0/15	1/15	0/15
-atrophy[c]								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	0/15	1/15	0/15
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15	0/15
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	0/15

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined

a: Findings of uncertain relationship to posaconazole administration.

b: Findings are considered secondary to the inflammatory changes or underlying infection (refer to histopathologic findings in the ears), the primary test article-related changes or nonspecific stress.

c: Findings are considered secondary to nonspecific stress.

Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Mice

Species/Strain: Mouse/Crl:CD-1(ICR)
Initial Age: 6 weeks
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Duration of Dosing: 23 weeks (high-dose group) or up to 104 or 105 weeks (control, low- and mid-dose groups)
Method of Administration: Oral (diet)
Vehicle/Formulation: PMI Nutrition International, Inc. Certified Rodent LabDiet® 5002 (meal)
Treatment of Controls: PMI Nutrition International, Inc. Certified Rodent LabDiet® 5002 (meal)
Study No. SN [redacted]089
Location in CTD: [資料4.2.3.4.1.3: SN[redacted]089]
GLP Compliance: Yes
Basis for High-Dose Selection: Toxicity-based endpoint
Special Features: NA

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		60/90[a]	
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics:										
Mean Plasma Posaconazole Concentration (µg/mL)[b]										
Week 23	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.88 (n=4)	11.5 (n=4)
Week 54	BLQ[c]	BLQ	BLQ	BLQ	2.92	3.28	5.99 (n=5)	9.27	NA	NA
Noteworthy Findings										
Number of Animals:										
At Start	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Died/Sacrificed Moribund	8	13	27	29	26	26	30	35	8	7
Terminal Sacrifice	18	13	23	21	24	24	20	15	0	0
Survival (%)	NA[d]	NA[d]	46	42	48	48	40	30[d]	NA[e,f]	NA[e,g]

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, BLQ: below the limit of quantitation of the assay (0.3 µg/mL)
a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23. Posaconazole-related unscheduled sacrifice or mortality prior to Week 23 occurred in four males and four females in the group. For Weeks 24 to 56, the high-dose group received control diet.
b: n = 6/sex/group unless otherwise noted.
c: Values are below the lower limit of quantitation (0.3 µg/mL).
d: Log rank test; p = 0.0503 in comparison to combined control groups.
e: Not calculated; animals from the Control 1 (8 mice/sex) and high-dose (up to 15 mice/sex) groups were evaluated for lymph node changes at scheduled interim sacrifices during Weeks 23, 32 and 57.
f: Log rank test; p = 0.0007 in comparison to combined control groups.
g: Log rank test; p = 0.0003 in comparison to combined control groups.

Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]089 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		60/90[a]	
Number of Animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mean Posaconazole Intake (mg/kg/day)	0	0	0	0	10.05	10.00	30.19	29.90	60.22[b]/ 90.34[c]	60.88[b]/ 91.53[c]
Clinical Observations										
Ear Lesions (erythema, scab, abrasion, loss of ear(s))										
-through Week 23	5/50	1/50	5/50	1/50	4/50	4/50	7/50*	5/50*	16/50*	13/50*
-through Week 104	15/50	8/50	21/50	11/50	20/50	12/50	20/50	15/50	17/50	18/50
Ophthalmology Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (Weeks 20 - 23)[d]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry (Week 23)										
-ALT (IU/L)	18.7 (n=3)	22.3 (n=3)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	241.9* (n=7)	246.3* (n=6)
-SDT (IU/L)	60.0 (n=2)	125.5 (n=2)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	419.1* (n=7)	366.5* (n=4)
Serum Chemistry (Week 32)										
-alanine aminotransferase (IU/L)	36.5 (n=4)	24.0 (n=4)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	95.3* (n=6)	53.4* (n=7)
-aspartate aminotransferase (IU/L)	126.0 (n=4)	114.0 (n=4)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	183.2* (n=6)	136.9* (n=7)
Serum Chemistry (Week 57)										
-alanine aminotransferase (IU/L)	37.0 (n=3)	24.3 (n=3)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	98.8* (n=6)	37.4 (n=7)
-aspartate aminotransferase (IU/L)	86.3 (n=3)	110.7 (n=3)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	144.5* (n=6)	117.9 (n=7)
Palpable Mass	19/50	2/50	22/50	7/50	23/50	4/50	17/50*[e]	9/50*[e]	23/50*[e]	16/50*[e]

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable
a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose received control diet.
b: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5.
c: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23.
d: Samples were collected during Weeks 23, 32, 57 (control and high-dose groups) and Week 105 (control, low- and mid-dose groups) and, when possible from unscheduled sacrificed animals. Vacuolation present at Weeks 20-23 only; there were no test article-related changes in hematologic parameters at other intervals.
e: These correlated with test article-related enlarged lymph nodes and histopathologically medullary histiocytic hyperplasia.

Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN[redacted]089 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		60/90[a]	
Gross Pathology (Week 23)										
Lung										
-discoloration, pale	0/8	0/8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/15*	1/15*
Lymph Nodes										
-enlarged	1/8	1/8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6/15*	8/15*
Decedents and Week 105 (Terminal Necropsy)										
Lymph Nodes										
-enlarged	3/26	1/26	6/50	11/50	5/50	11/50	13/50*	10/50*	7/8*	4/7*
	Neoplastic Lesions									
Histopathology - Neoplastic Lesions[b]										
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:49	F:50	M:49	F:49	M:49	F:48	M:48	F:49
Adrenal Glands										
-adenoma, cortical (B)	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:49	M:49	F:50	M:50	F:50
Bone Marrow										
-hemangioma (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Number Evaluated:	M:49	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Brain										
-granular cell tumor (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:48	F:49	M:50	F:49	M:50	F:50
Harderian Glands										
-adenoma, unilateral (B)	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
Number Evaluated:	M:49	F:45	M:45	F:44	M:47	F:47	M:46	F:45	M:49	F:50
Large Intestine										
-adenocarcinoma, scirrhous (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Liver										
-hepatocellular carcinoma (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
-hepatocellular adenoma (B)	6	0	6	0	8	2	4	0	0	0
-hemangiosarcoma (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
-hemangioma (B)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
-fibrosarcoma (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, (B): Benign tumor, (M): Malignant tumor
a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose received control diet.
b: There were no posaconazole-related neoplastic findings; the occurrence of all tumors was considered incidental and unrelated to posaconazole exposure.

Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]089 (Continued)

	Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		60/90[a]	
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Lungs										
-bronchiolo-alveolar carcinoma (M)	0	1	5	4	1	2	2	3	0	0
-bronchiolo-alveolar adenoma (B)	8	1	11	5	9	3	3	3	1	0
Number Evaluated:	M:50	F:49	M:49	F:50	M:49	F:47	M:48	F:46	M:49	F:50
Lymph Nodes										
-hemangioma (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Number Evaluated:	M:4	F:46	M:1	F:47	M:4	F:42	M:2	F:44	M:6	F:48
Mammary Glands										
-mast cell tumor (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
-carcinoma, squamous cell type (M)	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
-carcinoma (M)	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
Number Evaluated:	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:49	M:NA	F:48	M:NA	F:50
Ovaries										
-cystadenocarcinoma, papillary (M)		0		0		0		1		0
-cystadenoma, papillary (B)		0		1		1		0		0
-adenoma (B)		0		0		1		0		0
Number Evaluated:	M:47	F:48	M:50	F:48	M:48	F:50	M:48	F:48	M:47	F:47
Pituitary Gland										
-adenoma (B)	0	2	0	2	0	1	0	0	0	0

M: Male, F: Female, (B): Benign tumor, (M): Malignant tumor, NA: Not applicable

a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose received control diet.

Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]089 (Continued)

	Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		60/90[a]	
Number Evaluated:	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:49	F:NA	M:49	F:NA	M:50	F:NA
Seminal Vesicles										
-sarcoma (M)	1		0		0		0		0	
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:49	M:50	F:49	M:49	F:50
Skin										
-sebaceous cell adenoma (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
-sarcoma (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
-rhabdomyosarcoma (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
-hemangioma (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
-fibrosarcoma (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-fibroma (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:49	M:50	F:50	M:49	F:47	M:50	F:50
Spleen										
-hemangiosarcoma (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
-hemangioma (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Number Evaluated:	M:49	F:50	M:50	F:48	M:49	F:49	M:49	F:49	M:50	F:50
Stomach										
-squamous cell carcinoma (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
-osteosarcoma (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
-adenocarcinoma (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

M: Male, F: Female, (B): Benign tumor, (M): Malignant tumor, NA: Not applicable

a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose received control diet.

Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]089 (Continued)

	Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		60/90[a]	
Number Evaluated:	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA
Testes										
-interstitial cell adenoma (B)	1		0		0		0		0	
-hemangioma (B)	0		1		0		1		0	
Number Evaluated:	M:49	F:50	M:49	F:50	M:49	F:50	M:50	F:49	M:50	F:50
Thyroid Gland										
-adenoma (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Number Evaluated:	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:48	M:NA	F:49	M:NA	F:50
Uterus										
-leiomyosarcoma (M)		0		1		0		1		0
-leiomyoma (B)		0		4		1		0		0
-hemangioma (B)		1		0		0		0		0
-carcinoma, endometrial (M)		0		1		0		0		0
Number Evaluated:	M:NA	F:50	M:NA	F:46	M:NA	F:45	M:NA	F:48	M:NA	F:50
Vagina										
-fibroma (B)		1		0		0		0		0
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Primary Site Undetermined										
-histiocytic sarcoma (M)	0	0	1	6	1	1	2	0	0	0
-lymphoma (M)	0	0	2	6	2	8	2	3	0	0
-leukemia (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
-fibrosarcoma (M)	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0

M: Male, F: Female, (B): Benign tumor, (M): Malignant tumor, NA: Not applicable
a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose received control diet.

Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]089 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		60/90[a]	
Histopathology - Non-Neoplastic Lesions										
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:49	F:50	M:49	F:49	M:49	F:48	M:48	F:49
Adrenal Glands										
-single cell necrosis, cortical										
minimal	0	1	0	0	0	0	0	0	6*	8*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	2*	3*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	0
-vacuolation, cytoplasmic, zona fasciculata										
minimal	2	5	1	1	1	0	2	2*	16*	13*
mild	0	1	1	0	0	0	0	0	7*	5*
moderate	0	0	0	0	0	0	1*	0	1*	1*
-pigment accumulation, macrophage, zona reticularis										
minimal	1	5	3	6	12	9	15	6	12*	13*
mild	0	4	3	4	6	3	5	2	15*	3*
moderate	0	0	1	4	0	0	1	0	3*	1*
-hypertrophy, cortical, multifocal										
minimal	2	0	6	0	1	0	4*	8*	15*	15*
mild	0	0	4	0	0	3*	1*	0	7*	11*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	2*	3*
-hyperplasia, cortical, focal										
minimal	0	0	2	0	0	0	1*	2*	3*	6*
mild	0	0	0	0	0	0	1*	0	1*	11*
-atrophy, cortical										
minimal	0	0	3	0	0	1*	6*	3*	15*	4*
mild	0	0	1	0	1	1*	0	1*	6*	5*
moderate	0	0	0	0	0	0	2*	0	7*	3*
severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2*
-anisocytosis, cortical										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	6*	6*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	10*	11*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	3*	5*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose received control diet.

C Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]089 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		60/90[a]	
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:49	M:49	F:50	M:50	F:50
Bone Marrow										
-hyperplasia, histiocytic										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	1*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	2*
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Heart										
-vacuolation-cytoplasmic myofiber, fine										
minimal	0	3	3	1	3	0	2	1	1*	5*
mild	0	0	3	1	3	0	2	4	1*	1*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
-cellular infiltration, granulocyte										
minimal	2	0	1	1	2	0	0	1	6*	6*
mild	1	0	2	0	1	0	1	0	2*	0
moderate	0	0	1	0	1	0	1	2	0	0
-cellular infiltration, mononuclear cell										
minimal	2	2	1	3	5	1	3	2	5*	4*
mild	0	0	2	0	0	2	2	0	0	0
-degeneration, myocardial										
minimal	1	0	2	0	1	0	1	0	3*	6*
mild	0	0	0	1	1	0	2	2	1*	0
moderate	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose received control diet.

Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]089 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		60/90[a]	
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Liver										
-vacuolation-cytoplasmic, Kupffer cell										
minimal	0	1	2	0	4	1	4*	5*	18*	27*
mild	0	0	1	3	1	1	3*	0	14*	17*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	6*	5*
-mitotic figures, hepatocellular										
minimal	0	1	0	0	2	0	0	0	1*	5*
mild	1	0	0	0	0	0	1	0	4*	2*
-single cell necrosis, hepatocellular										
minimal	3	5	2	2	5	4	3	5	15*	16*
mild	0	0	1	2	1	0	3	2	9*	5*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	1*
-karyomegaly, hepatocellular										
minimal	4	3	4	2	7	0	7	1	10*	15*
mild	2	0	3	0	3	0	3	0	10*	12*
moderate	0	0	0	0	1	0	0	0	6*	3*
severe	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	1*
-inclusion(s), intranuclear										
minimal	4	0	4	1	7	0	5	0	20*	19*
mild	0	0	2	0	3	0	2	0	13*	8*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	8*	2*
-hypertrophy, hepatocellular										
minimal	0	0	2	0	1	0	4	1	7*	10*
mild	1	0	0	0	1	0	1	0	5*	5*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	4*	0
-hyperplasia, Kupffer cell										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	9*	6*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	6*	5*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	5*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose received control diet.

Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]089 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		60/90[a]	
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
-hematopoiesis, extramedullary										
minimal	0	0	1	2	1	2	0	0	3*	6*
mild	0	1	1	1	3	0	2	3	4*	5*
moderate	0	0	1	2	0	0	2	1	1*	2*
-anisocytosis, hepatocellular										
minimal	0	0	0	1	2	0	1	0	9*	7*
mild	0	0	0	0	1	0	1	0	5*	7*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	4*	1*
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Lungs										
-vacuolation, alveolar macrophage										
minimal	0	0	0	0	0	0	10*	6*	13*	14*
mild	0	0	0	0	1*	0	3*	5*	9*	4*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	1*
Number Evaluated:	M:50	F:49	M:49	F:50	M:49	F:47	M:48	F:46	M:49	F:50
Lymph Nodes										
-apoptosis										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	5*	7*
mild	1	0	0	0	0	0	1*	0	4*	1*
-vacuolation, histiocytic										
minimal	0	0	0	0	0	0	1*	0	17*	14*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	3*	2*
-hyperplasia, histiocytic, medullary										
minimal	2	2	0	1	0	0	0	1*	8*	5*
mild	0	0	0	1	0	0	4*	1*	5*	6*
moderate	0	0	0	0	0	0	1*	0	2*	2*
severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*
-hematopoiesis, extramedullary										
minimal	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
mild	1	0	0	1	2	0	2	1	5*	0

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose received control diet

Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]089 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		60/90[a]	
Number Evaluated:	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:49	M:NA	F:48	M:NA	F:50
Ovaries										
-vacuolation-cytoplasmic, interstitial cell										
minimal		0		5		6		7*		10*
mild		3		2		3		5*		5*
moderate		0		0		2		1*		2*
-corpora lutea, small										
minimal		1		0		0		0		8*
mild		1		0		0		8*		4*
moderate		0		0		0		6*		8*
Number Evaluated:	M:49	F:44	M:47	F:42	M:48	F:46	M:47	F:41	M:48	F:50
Small Intestine										
-single cell necrosis, Peyer's patches										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	5*	6*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2*
-vacuolation, Peyer's patches, histiocytic										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	2*	7*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	1*
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:49	M:50	F:50	M:49	F:47	M:50	F:50
Spleen										
-single cell necrosis										
minimal	0	0	0	0	0	0	1	0	2*	2*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose received control diet.

Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]089 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		60/90[a]	
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:49	M:50	F:50	M:49	F:47	M:50	F:50
-hyperplasia, histiocytic										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	2*	2*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*
-hematopoiesis, extramedullary										
minimal	3	4	2	2	3	0	4	3	11*	9*
mild	0	2	1	4	7	5	3	2	4*	9*
moderate	2	0	1	4	1	2	3	2	4*	1*
severe	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Number Evaluated:	M:43	F:45	M:39	F:42	M:42	F:45	M:38	F:43	M:49	F:49
Thymus										
-atrophy										
minimal	1	2	0	0	0	0	0	0	0	3*
mild	0	0	0	1	0	1	0	0	3*	4*
moderate	3	0	0	0	0	1	2	0	6*	2*
severe	1	0	0	0	0	0	0	0	1*	0
Number Evaluated:	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:48	M:NA	F:49	M:NA	F:50
Uterus										
-atrophy, diffuse										
minimal		0		0		0		0		8*
mild		0		0		1		0		1*
moderate		0		0		0		0		1*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose received control diet.

Confidential

2.6.7.10.3　マウスの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]089 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		60/90[a]	
Number Evaluated:	M:NA	F:50	M:NA	F:46	M:NA	F:45	M:NA	F:48	M:NA	F:50
Vagina										
- alteration, mucinous, epithelial										
minimal		0		0		0		0		14*
mild		0		0		0		1		2*
moderate		0		0		0		0		2*
Ultrastructural Pathology	The hyperplastic histiocytic cells in enlarged lymph nodes were primarily large interdigitating cells lacking a basement membrane and containing primary and secondary lysosomes and nuclear euchromatin. These characteristics are compatible with cells of the mononuclear phagocyte system. There was no evidence of an infectious agent or phospholipidosis in the lymph nodes examined. Similarly, liver was processed to examine the morphology of the hyperplastic histiocytic cells (Kupffer cells) within sinusoids. Hepatocytes were enlarged and variable in size. Hepatocyte cytoplasm was mildly electron lucent while the nucleus occasionally exhibited cytoplasmic invagination. Interspersed and crowded within sinusoidal spaces were one to four smaller, mildly to highly condensed angular cells containing many lysosomes, occasionally small cytoplasmic vacuoles and an oval or indented nucleus with moderate heterochromatin. Morphologically, the cells are consistent with phagocytic cells (Kupffer cells).									

M: Male, F: Female,*: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day for Weeks 1 to 5 and 90 mg/kg/day for Weeks 6 to 23. For Weeks 24 to 56, the high-dose received control diet.

Confidential

2.6.7.10.4　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Two-Year Oral (Diet) Carcinogenicity Study of SCH 56592 in Mice

Species/Strain: Mouse/Crl:CD-1(ICR)
Initial Age: 6 weeks
Date of First Dose: [redacted] J[redacted] 19[redacted]
Duration of Dosing: 60 weeks (high-dose males), 76 weeks (high-dose females) or up to 104 to 106 weeks (control, low-, and mid-dose groups)
Duration of Postdose: NA
Study No. SN [redacted]028
Location in CTD: [資料4.2.3.4.1.4: SN[redacted]028]
GLP Compliance: Yes
Method of Administration: Oral (diet)
Vehicle/Formulation: PMI Nutrition International, Inc. Certified Rodent LabDiet® 5002 (powdered)
Treatment of Controls: PMI Nutrition International, Inc. Certified Rodent LabDiet® 5002 (powdered)
Basis for High-Dose Selection: Toxicity-based endpoint
Special Features: None

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		90/60[a]	
Number of Toxicity Animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Number of Toxicokinetic Animals	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6
Plasma Concentrations[b] (µg/mL)										
Day 85	BLQ[c]		BLQ [c]		3.23[d]		9.78		17.8	
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund at Week 104[e]	30	30	28	26	20	30	28	36	33	30
Terminal Sacrifice	20	20	22	22	30	20	22	14	17[f]	20[g]
Mortality (%)	60	60	56	52	40	60	56	72[h]	NA[f,i]	NA[g,i]

M: Male, F: Female, BLQ: below the limit of quantitation of the assay (0.3 µg/mL), NA: Not applicable

a: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day for Weeks 1 to 48. At Week 48, mortality in this group was 48% and 28% in males and females, respectively, compared to a range of control mortality of 0 to 6%. Beginning Week 49 to termination, mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day.

b: Male and female data combined

c: No quantifiable posaconazole concentrations (lower limit of quantitation: 0.3 µg/mL) were observed in the vehicle control animals.

d: n = 10

e: Mice that died or were sacrificed moribund prior to scheduled necropsies (Week 61 for high-dose males, Week 77 for high-dose females, and Weeks 105/106 for control, low- and mid-dose groups), excluding toxicokinetic animals.

f: At Week 60, mortality in the males was 64% while male control groups had mortalities of 4% and 12%. The remaining 17/50 males were sacrificed at Week 61.

g: At Week 76, mortality in the females was 60% while control females had a mortality of 18%. The remaining 20/50 females were sacrificed at Week 77.

h: Log rank test; $p = 0.0274$ in comparison to combined control groups.

i: Log rank test; $p < 0.0001$ in comparison to combined control groups.

Confidential

2.6.7.10.4　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Two-Year Oral (Diet) Carcinogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN[redacted]028 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		90/60[a]	
Number of Toxicity Animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Body Weight[b] (%)	37.82 g	33.94 g	36.95 g	33.72 g	-0.7	-1.5	-1.8	-0.4	-18.7[c]*	-0.7[d]
Food Consumption[e] (%)	36.8 g	37.6 g	35.4 g	36.5 g	-1.9	-1.8	-3.3	-9.6	+10.9[f]	-1.8[g]
Clinical Observations										
Ear lesions (red, scab, swollen, flaking, missing)	26/50	18/50	22/50	24/50	26/50	27/50	34/50*	28/50*	38/50*	32/50*
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mean Achieved Posaconazole Intake (mg/kg/day)	NA	NA	NA	NA	9.44	9.77	29.12	28.49	88.29[h] 59.67[i]	86.04[h] 57.43[i]
Palpable Mass	2/50	8/50	6/50	4/50	3/50	5/50	7/50*[j]	8/50*[j]	8/50*[j]	17/50*[j]

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected/number examined, NA: Not applicable

a: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day for Weeks 1 to 48. Beginning Week 49 to termination, mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day.

b: At end of dosing period. For controls, group means (grams) are shown. For dose groups, percent differences from combined control group means (37.39 g and 33.83 g for males and females, respectively) are shown.

c: At Week 61, the percent difference from combined control group mean (37.69 g) is shown. Dunnett's test; $p < 0.01$ in comparison to both control groups.

d: At Week 73 (the last measured interval), the percent difference from combined control group mean (33.8 g) is shown.

e: At end of dosing period. For controls, group means (grams/week) are shown. For dose groups, percent differences from combined control group means (36.1 g/week and 37.05 g/week for males and females, respectively) are shown.

f: At Week 57 (the last measured interval), the percent difference from combined control group mean (37.05 g/week) is shown. Dunnett's test; $p < 0.01$ in comparison to control 2 group.

g: At Week 73 (the last measured interval), the percent difference from combined control group mean (38.5 g/week) is shown.

h: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day from Weeks 1 to 48.

i: Mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day from Week 49 to termination.

j: Multiple masses (2 to 6 masses/animal) were observed.

Confidential

2.6.7.10.4　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Two-Year Oral (Diet) Carcinogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN[redacted]028 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		10		30		90/60[a]	
Number of Toxicity Animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Hematology[b]										
Red blood cell count (x10^6/mm^3)	7.85	7.26	7.94	6.82	7.84	7.91[c]	7.39*	5.98[d]*	7.42*	6.65*
Hemoglobin (g/dL)	12.4	12.0	12.5	11.1	12.2	12.6[c]	11.7*	9.6[e]*	11.1*	10.6*
Hematocrit (%)	37.0	34.8	37.1	32.4	35.9	37.2[c]	35.1*	28.6[e]*	34.5*	32.7*
Gross Pathology										
Lung										
-area pale	2/50	4/50	2/50	2/50	0/50	2/50	2/50	4/50	10/50*	14/49*
Liver										
-nodule	-	0/50	-	0/50	-	1/50	-	0/50	-	4/49*
-mass	-	3/50	-	3/50	-	4/50	-	3/50	-	17/49*
-area, pale	5/50	-	10/50	-	11/50	-	10/50	-	25/50*	-
Lymph Nodes										
-enlarged, mandibular	8/50	-	5/50	-	7/50	-	9/50	-	19/50*	-
Kidney										
-dilatation, pelvis	-	0/50	-	0/50	-	1/50	-	9/50*	-	22/49*
Ureter										
-dilatation	-	0/50	-	0/50	-	0/50	-	4/50*	-	7/49*
Urinary Bladder										
-dilatation	-	0/50	-	0/50	-	1/50	-	6/50*	-	10/49*
Skin										
-scab	9/50	4/50	7/50	8/50	10/50	7/50	14/50*	7/50	24/50*	14/49*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related,　# / #: number affected/number examined

a: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day for Weeks 1 to 48. Beginning Week 49 to termination, mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day.

b: Hematology parameters evaluated at termination of dosing. This was Weeks 105/106 for both control groups and 10 and 30 mg/kg/day-dosed mice. This was Weeks 61 and 77 for the high-dose males and females, respectively.

c: Dunnett's test; $p < 0.5$ in comparison to control 2 group.

d: Dunnett's test; $p < 0.5$ in comparison to control 1 group.

e: Dunnett's test; $p < 0.01$ in comparison to control 1 group.

Confidential

2.6.7.10.4　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Two-Year Oral (Diet) Carcinogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]028 (Continued)

	Neoplastic Lesions									
	M					F				
Daily Dose (mg/kg/day)	0	0	10	30	90/60[a]	0	0	10	30	90/60[a]
Histopathology - Neoplastic Lesions										
Number Evaluated:	50	50	50	50	50	50	50	50	50	49
Liver										
Hepatocellular carcinoma (M)	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Hepatocellular adenoma (B)	6	7	4	4	0	1	0	0	1	5*
Hemangioma (B)	2	0	1	1	0	0	1	2	0	1
Number Evaluated:	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Bone										
Osteosarcoma (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Number Evaluated:	0	0	0	0	5	1	0	0	1	1
Skin										
Trichoepithelioma (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

M: Male, F: Female, B: Benign, M: Malignant, *: Considered test article-related
a: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day for Weeks 1 to 48. Beginning Week 49 to termination, mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day.

Confidential

2.6.7.10.4　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Two-Year Oral (Diet) Carcinogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]028 (Continued)

	Neoplastic Lesions									
	M					F				
Daily Dose (mg/kg/day)	0	0	10	30	90/60[a]	0	0	10	30	90/60[a]
Histopathology - Neoplastic Lesions										
Number Evaluated:	47	50	50	50	50	50	50	50	49	48
Adrenal Glands										
Cortical-Cell Adenoma (B)	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0
Cortical-Cell Carcinoma (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Pheochromocytoma (B)	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Pheochromocytoma (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Number Evaluated:	4	5	10	4	1	9	16	9	6	3
Primary Site Undetermined										
Histiocytic Sarcoma (M)	1	2	4	1	0	1	4	4	0	0
Sarcoma (M), undifferentiated	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Lymphoma (M)	1	2	3	3	1	6	11	4	4	3
Hemangiosarcoma (M)	2	1	3	0	0	0	1	1	2	0
Adenocarcinoma (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

M: Male, F: Female, B: Benign, M: Malignant
a: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day for Weeks 1 to 48. Beginning Week 49 to termination, mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day.

C Confidential

2.6.7.10.4　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Two-Year Oral (Diet) Carcinogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]028 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
	M					F				
Daily Dose (mg/kg/day)	0	0	10	30	90/60[a]	0	0	10	30	90/60[a]
Number Evaluated:	50	50	50	50	50	50	50	50	50	49
Histopathology – Non-neoplastic Lesions										
Liver										
-Vacuolation, cytoplasmic, Kupffer cell										
minimal	0	0	15*	18*	7*	0	0	9*	8*	12*
mild	0	0	0	3*	22*	0	0	1*	3*	8*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2*
-Single cell necrosis										
minimal	1	1	3*	15*	20*	0	1	2*	4*	11*
mild	1	0	3*	1*	11*	0	0	1*	1*	7*
-Focus(i) of cellular alteration, mixed cell										
minimal	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1*
mild	0	2	1	2	2	0	0	0	0	2*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2*
-Focus(i) of cellular alteration, eosinophilic										
minimal	1	1	1	1	9*	0	1	0	1	7*
mild	2	0	0	1	10*	0	1	0	0	8*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6*
-Karyomegaly, hepatocellular										
minimal	4	3	13*	15*	18*	1	0	1	5*	23*
mild	1	0	2*	2*	9*	0	0	0	0	2*
-Inclusion(s), intranuclear										
minimal	3	2	11*	9*	19*	0	0	0	0	17*
mild	0	0	2*	1*	13*	0	0	0	0	7*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

a: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day for Weeks 1 to 48. Beginning Week 49 to termination, mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day.

Confidential

2.6.7.10.4　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Two-Year Oral (Diet) Carcinogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]028 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
	M					F				
Daily Dose (mg/kg/day)	0	0	10	30	90/60[a]	0	0	10	30	90/60[a]
Number Evaluated:	50	50	50	50	50	50	50	50	50	49
-Hypertrophy, hepatocellular										
minimal	1	3	12*	16*	6*	0	0	4*	13*	10*
mild	2	0	1*	6*	30*	0	0	1*	2*	24*
moderate	0	0	2*	0	12*	0	0	0	0	7*
-Hyperplasia, Kupffer cell										
minimal	2	1	9*	18*	20*	1	1	14*	20*	18*
mild	1	1	1*	3*	14*	0	2	3*	5*	13*
moderate	1	0	0	0	5*	0	2	1*	1*	9*
-Hyperplasia, hepatocellular, regenerative										
minimal	0	0	1	1	4*	0	0	1	0	4*
mild	3	3	1	3	12*	0	1	0	0	4*
moderate	2	1	4	0	2*	0	0	0	0	13*
severe	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1*
-Hyperplasia, bile duct										
minimal	0	0	1	3*	11*	0	0	0	2*	6*
mild	0	0	0	0	10*	0	0	0	1*	2*
-Anisocytosis, hepatocellular										
minimal	6	1	7*	0	1*	0	0	1	0	10*
mild	0	0	2*	3*	12*	0	0	0	0	3*
moderate	0	0	0	0	4*	0	0	0	0	0

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related
a: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day for Weeks 1 to 48. Beginning Week 49 to termination, mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day.

Confidential

2.6.7.10.4　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Two-Year Oral (Diet) Carcinogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]028 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
	M					F				
Daily Dose (mg/kg/day)	0	0	10	30	90/60[a]	0	0	10	30	90/60[a]
Number Evaluated:	47	50	50	50	50	50	50	50	49	48
Adrenal Glands										
-Vacuolation, cortical, zona glomerulos										
minimal	1	0	0	12*	6*	0	1	1	0	2*
mild	0	0	0	0	2*	0	0	0	0	0
-Vacuolation, cortical, zona fasciculata										
minimal	1	3	0	4*	13*	5	1	1	13*	22*
mild	1	0	0	4*	7*	0	0	0	4*	11*
moderate	1	0	0	0	3*	0	0	0	2*	1*
-Pigment accumulation, macrophage, focal/multifocal										
minimal	24	25	26	32*	21*	9	12	17	24	25*
mild	3	8	10	15*	23*	13	13	10	4	16*
moderate	0	0	0	0	5*	10	7	4	0	1*
-Mononuclear cell infiltration, focal/multifocal										
minimal	1	1	3	8*	7*	2	1	0	5*	6*
mild	0	0	0	0	2*	1	0	1	0	1*
-Hypertrophy, cortical, focal/multifocal										
minimal	3	4	1	2	2	1	1	0	2*	1*
mild	2	3	1	1	4	0	0	0	6*	6*
moderate	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5*
-Hypertrophy, cortical, diffuse										
minimal	0	0	0	0	2*	1	0	1	6*	3*
mild	1	0	0	0	2*	0	0	0	10*	11*
moderate	0	0	0	0	1*	1	0	0	0	3*
-Hyperplasia, cortical, focal/multifocal										
minimal	0	1	0	0	1	0	0	0	6*	2*
mild	0	2	0	0	1	0	0	1	1*	3*
moderate	1	0	0	0	0	0	0	0	1*	0

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

a: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day for Weeks 1 to 48. Beginning Week 49 to termination, mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day.

Confidential

2.6.7.10.4　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Two-Year Oral (Diet) Carcinogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN [redacted]028 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
	M					F				
Daily Dose (mg/kg/day)	0	0	10	30	90/60[a]	0	0	10	30	90/60[a]
Number Evaluated:	47	50	50	50	50	50	50	50	49	48
-Atrophy, cortical										
minimal	1	2	2	6	26*	2	0	1	3*	0
mild	5	3	0	1	5*	1	0	1	4*	1*
moderate	1	0	0	0	9*	0	0	0	0	7*
severe	0	0	0	0	3*	0	0	0	0	0
Number Evaluated:	2	1	1	1	7	1	0	2	2	11
Bone Marrow										
-Hyperplasia, histiocytic										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3*
Number Evaluated:	2	1	1	1	7	2	0	2	2	11
Lymph Nodes										
-Hyperplasia, histiocytic, medullary										
minimal	0	0	0	0	2*	0	0	0	0	0
mild	0	0	0	0	1*	0	0	0	1*	1*
moderate	0	0	0	0	1*	0	0	0	0	5*
-Vacuolation, histiocytic										
minimal	0	0	0	0	2*	0	0	0	0	4*
Number Evaluated:	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	2	2	11
Ovaries										
-Small corpora lutea										
minimal						0	0	0	0	2*
mild						0	0	0	0	1*
moderate						0	0	0	0	3*
-Vacuolation-cytoplasmic, interstitial cell										
minimal						1	0	2	2	6*
mild						0	0	0	0	3*
moderate						0	0	0	0	1*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day for Weeks 1 to 48. Beginning Week 49 to termination, mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day.

Confidential

2.6.7.10.4　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Two-Year Oral (Diet) Carcinogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN[redacted]028

(Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
	M					F				
Daily Dose (mg/kg/day)	0	0	10	30	90/60[a]	0	0	10	30	90/60[a]
Number Evaluated:	2	1	1	1	7	1	0	2	2	10
Spleen										
-Hyperplasia, histiocytic										
minimal	0	0	0	0	2*	0	0	0	0	3*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

a: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day for Weeks 1 to 48. Beginning Week 49 to termination, mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day.

Confidential

2.6.7.10.4　マウスの2年間混餌経口投与がん原性追加試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Two-Year Oral (Diet) Carcinogenicity Study of SCH 56592 in Mice　　**Study No:** SN[redacted]028

(Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)	90/60[a]
Ultrastructural Pathology	Posaconazole-related ultrastructural changes in the liver of 90/60 mg/kg/day group mice of both sexes were variably characterized by a minimal to mild increase in the number of mitochondria, a minimal to moderate increase in rough endoplasmic reticulum and a minimal to moderate increase in smooth endoplasmic reticulum as compared to controls. In addition, some hepatocytes contained large numbers of lamellar bodies, both membrane-bound and free in the cytoplasm. Kupffer cells were increased in number and distended with lysosomal vacuoles containing membranous debris. The findings of lamellar bodies in hepatocytes and Kupffer cells were consistent with phospholipidosis. Additional histopathologic findings, including anisocytosis, hepatocellular single cell necrosis and intranuclear inclusions due to cytoplasmic invaginations were also confirmed in some animals.	

a: Mice in the high-dose group received 90 mg/kg/day for Weeks 1 to 48. Beginning Week 49 to termination, mice in the high-dose group received 60 mg/kg/day.

Confidential

2.6.7.10.5　ラットの4週間混餌経口投与がん原性予備試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Four-Week Investigational Palatability and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial Age: 6 weeks
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]

Method of Administration: Oral (diet optimization)
Vehicle/Formulation: Posaconazole in Purina Certified Diet® #5002 (meal)
Special Features: NA

Duration of Dosing:
0, 15, 30 and 60 mg/kg/day: 28 days
120 mg/kg/day: 5 to 11 days
240 mg/kg/day: 3 to 7 days
Duration of Postdose: NA

Study No. SN[redacted]258
Location in CTD: [資料4.2.3.4.1.5: SN[redacted]258]
GLP Compliance: No

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		30		60		120		240	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Toxicokinetics												
Mean $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µg·hr/mL) Day 28	NC	NC	87.5	137	201	264	275	298	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]
Posaconazole Plasma Concentration Range (µg/mL) Day 28	BLQ	BLQ	2.79-4.76	4.66-6.43	6.00-10.6	9.51-13.2	9.45-14.1	8.95-14.5	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]
Unscheduled Sacrificed Rats (µg/mL) Day	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.54-14.6 8 or 12	9.11-15.1 6	8.35-13.3 8	10.5-16.5 6

M: Male, F: Female, NC: Not able to be calculated due to below the limit of quantitation, BLQ: below the limit of quantitation of the assay (0.4 µg/mL), NA: Not applicable
a: Due to mortality

Confidential

2.6.7.10.5　ラットの4週間混餌経口投与がん原性予備試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Four-Week Investigational Palatability and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]258 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		15		30		60		120		240	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Noteworthy Findings												
Died or Sacrificed Moribund	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10	10/10	10/10	10/10
Body Weight[a] (%)	324.0 g	204.9 g	-2.4	+0.7	-3.1	+3.6	-16.8[b]*	-10.3[b]*	-31.8[c]*	NA[d]	-35.3[c]*	NA[d]
Food Consumption[a] (%)	20.0 g	15.0 g	-0.5	0	-0.5	-3	-12[b]*	-10[b]*	-67.8[e]*	NA[d]	-75.9[e]*	NA[d]
Mean Drug Consumption (mg/kg/day)	NA	NA	15.1	15.0	30.3	29.8	59.6	59.6	45.5[f]	NA[d]	71.2[f]	NA[d]

Palatability and Drug Consumption: Posaconazole was palatable when administered as an admixture in the diet to rats at daily doses of 15 and 30 mg/kg/day in males and 15 mg/kg/day in females. Posaconazole was less palatable when administered in the diet to rats at daily doses of 30 mg/kg/day in females and of 60, 120 and 240 mg/kg/day in males and females. Mean drug consumption values over the dosing period in the 15, 30 and 60 mg/kg/day dose groups were within 1% of intended drug intake. Mean and individual drug consumption values in the 120 and 240 mg/kg/day dose groups were below intended drug intake.

M: Male, F: Female, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: At end of dosing period. For the controls, 15, 30 and 60 mg/kg/day groups, the Week 4 values are shown. For males in the 120 and 240 mg/kg/day dose groups, Week 1 values were used for calculation of percent differences from the control. For controls, group means (g/day) are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

b: Dunnett's test; $p < 0.01$; values were statistically different from controls.

c: At end of Week 1 mean body weight values and food consumption were lower (Dunnett's test; $p < 0.01$) than concurrent controls.

d: Due to mortality

e: At end of Week 1 mean body weight values and food consumption were lower (Satterthwaite's test; $p < 0.01$) than concurrent controls.

f: Mean value from Week 1 only.

Confidential

2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Rats

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial Age: 6 weeks
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Special Features: NA
NOAEL: Not determined

Duration of Dosing: 89 to 92 days
Duration of Postdose: NA
Method of Administration: Oral (diet optimization)
Vehicle/Formulation: Purina Certified Diet® #5002 (meal)

Study No. SN [redacted]086
Location in CTD: [資料4.2.3.4.1.6: SN[redacted]086]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		30		60	
Number of Toxicity Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Number of Plasma Analysis Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics								
Mean Posaconazole Plasma Concentrations (µg/mL)								
Day 89	BLQ	BLQ	1.39	1.97	6.16	10.9	10.1	8.47
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	3[a]	2[b]	6[c]
Body Weight[d] (%)	418.1 g	243.4 g	-2	+0.5	-7.5[e]*	-5.9	-15.7[e]*	-14[f]*
Food Consumption[d] (%)	19.6 g	13.9 g	+2	+1	-0.5	-8*	-13[g]*	-16[f]*

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, BLQ: below the limit of quantitation of the assay (0.4 µg/mL), *: Considered test article-related
a: One death attributed to posaconazole administration; two deaths related to axillary hemorrhage following scheduled jugular venipuncture.
b: One death attributed to posaconazole administration; one death related to axillary hemorrhage following scheduled jugular venipuncture.
c: All deaths attributed to posaconazole administration.
d: At end of dosing period. For controls, group means are shown. Food consumption is in g/day. For dose groups, percent differences from control are shown. Individual body weight parameters were lower in two 30 mg/kg/day-dosed females. These reductions were attributed to posaconazole administration.
e: Satterthwaite's test; $p < 0.01$; statistically different from control.
f: Dunnett's test; $p < 0.01$; statistically different from control.
g: Satterthwaite's test; $p < 0.05$; statistically different from control.

Confidential

2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]086 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		30		60	
Number of Toxicity Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Clinical Observations								
Hypoactivity	-	0/15	-	0/15	-	1/15*	-	1/15*
Scant feces	-	0/15	-	0/15	-	1/15*	-	1/15*
Urogenital staining	-	0/15	-	0/15	-	1/15*	-	2/15*
Abnormal gait	-	0/15	-	0/15	-	0/15	-	2/15*
Hunched posture	-	0/15	-	0/15	-	1/15*	-	1/15*
Swollen limbs	-	0/15	-	0/15	-	1/15*	-	0/15
Soft feces	-	0/15	-	0/15	-	1/15*	-	0/15
Chromorhinorrhea	2/15	0/15	2/15*[a]	1/15	9/15*	9/15*	8/15*	4/15*
Ocular discharge	1/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15*	7/15*	5/15*
Limping	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	2/15*	1/15*
Mean Drug Consumption (mg/kg/day)	0	0	5.0	5.0	30.3	29.7	60.2	59.2

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related,
a: Increased incidence of chromorhinorrhea was seen in one 5 mg/kg/day-dosed male in comparison to control.

Confidential

2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]086 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		30		60	
Number of Toxicity Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Number of Animals for Clinical Pathology	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:9
Hematology								
Red Blood Cells (10^6)	9.26	8.09	9.02	8.23	8.16[a]*	7.30[b]*	7.01[a]*	7.09*
Hemoglobin (g/dL)	16.78	15.51	16.61	15.64	15.68[b]*	14.59*	13.71[a]*	14.16[c]*
Hematocrit (%)	45.0	41.4	43.9	41.9	41.6[b]*	39.0*	36.5[a]*	38.0[d]*
Mean Corpuscular Volume (μm^3)	48.7	51.1	48.7	51.3	51.0[c]*	53.2*	51.9[c]*	53.8*
Reticulocytes (%)	2.03	2.24	2.39[b]	2.40	4.69[a]*	6.14[a]*	7.63[a]*	10.37[a]*
White Blood Cells (10^3)	7.65	6.93	7.87	7.07	12.99[c]*	14.08[c]*	16.59[c]*	17.48[c]*
Lymphocytes (10^3)	6.11	5.73	6.44	5.89	9.10[d]*	9.79[d]*	9.49[d]*	10.31[c]*
Neutrophils (10^3)	0.82	0.64	0.78	0.64	2.21[a]*	2.21[a]*	4.22[a]*	4.20[a]*
Basophils (10^3)	0.01	0.00	0.00	0.00	0.05*	0.07[d]*	0.11[d]*	0.08[d]*
Monocytes (10^3)	0.58	0.49	0.53	0.45	1.49[a]*	1.84[a]*	2.53[a]*	2.44[a]*
Eosinophils (10^3)	0.12	0.09	0.13	0.11	0.13	0.18*	0.26[c]*	0.49[b]*
Nucleated Red Blood Cells (/100 WBC)	0	0	0	0	2.0[e]	0	0	2.0[f]
Polychromasia (average numeric grade)[g]	10/10 (1)	10/10 (1)	10/10 (1)	10/10 (1.2)	10/10 (1.6)	10/10 (1.9)	10/10 (2.2)	9/9 (2.4)
Anisocytosis	0/10	0/10	1/10	0/10	7/10*	7/10*	9/10*	8/9*
Schistocytes	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10	4/10*	2/9*
Microcytosis	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10*	4/10*	6/10*	5/9*
Poikilocytosis	1/10	2/10	1/10	1/10	6/10*	6/10*	9/10*	6/9*
Vacuolated Lymphocytes	1/10	3/10	1/10	0/10	3/10*	8/10*	6/10*	7/9*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, WBC: White blood cell
a: Satterthwaite's test; $p < 0.01$; statistically different from control.
b: Satterthwaite's test; $p < 0.05$; statistically different from control.
c: Dunnett's test; $p < 0.01$; statistically different from control.
d: Dunnett's test; $p < 0.05$; statistically different from control.
e: For one rat
f: For two rats
g: Polychromasia was graded as follows: 1: slight, 2: moderate, 3: marked

Confidential

2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN[redacted]086 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		30		60	
Number of Toxicity Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Number of Animals for Clinical Pathology	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:9	M:10	F:9
Serum Chemistry								
Alanine Aminotransferase (U/L)	36.4	32.2	33.1	37.2	40.9	47.2*	76.4*	59.9[a]*
Aspartate Aminotransferase (U/L)	106.2	96.0	107.1	109.2	144.5[b]	239.7[b]*	427.2*	318.1[b]*
Alkaline Phosphatase (U/L)	203.2	169.4	205.8	158.8	167.1	184.2	260.1*	332.3[c]*
Gamma-Glutamyl Transferase (U/L)	0.1	1.6	0.2	1.3	0.3	1.9	3.5*	5.8[c]*
Cholesterol (mg/dL)	42.3	41.4	56.5[c]	64.8[c]	69.4[c]*	110.3[c]*	77.5[c]*	104.0[c]*
Triglycerides (mg/dL)	153.0	117.3	118.2	90.4	63.1[b]*	44.0[c]*	42.4[b]*	39.6[c]*
Total Protein (g/dL)	7.79	7.94	7.47	7.95	7.37	6.73[c]*	6.55[c]*	6.26[c]*
Albumin (g/dL)	4.05	4.32	3.92	4.32	3.89	3.62[c]*	3.42[c]*	3.31[c]*
Globulin (g/dL)	3.74	3.62	3.55	3.63	3.48*	3.11[c]*	3.13[c]*	2.94[c]*
A/G ratio	1.10	1.19	1.10	1.18	1.13	1.18	1.11	1.12
Potassium (mEq/L)	6.56	5.79	5.57[c]*	4.54[c]*	4.40[c]*	4.39[c]*	4.63[c]*	4.43[c]*
Chloride (mEq/L)	103.3	105.0	102.0	99.4[c]*	95.4[c]*	97.6[c]*	95.8[c]*	96.7[c]*
Organ Weights[d] (%)								
Liver	9.97 g	5.43 g	+8	+10[a]*	+18[c]*	+62[b]*	+37[c]*	+83[b]*
Spleen	0.67 g	0.47 g	+18[a]*	+9	+84[b]*	+121[b]*	+155[b]*	+172[b]*
Adrenal Gland	0.057 g	0.057 g	+12	+47[c]*	+58[b]*	+75[c]*	+98[b]*	+74[c]*
Uterus	NA	0.71 g	NA	-18	NA	-62[b]*	NA	-77[b]*
Lungs	1.39 g	1.03 g	+1	+3	+133[b]*	+176[b]*	+188[b]*	+209[b]*
Thymus	0.308 g	0.269 g	+10	+3	+31[e]*	+37[c]*	+13	+32[c]*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Satterthwaite's test; $p < 0.05$; statistically different from control.
b: Satterthwaite's test; $p < 0.01$; statistically different from control.
c: Dunnett's test; $p < 0.01$; statistically different from control.
d: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences are shown for the absolute organ weights.
e: Dunnett's test; $p < 0.05$; statistically different from control.

C Confidential

2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]086 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		30		60	
Number of Toxicity Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Gross Pathology								
Pelvic Limb								
-fracture	-	0/15	-	0/15	-	0/15	-	1/15*
-discoloration (focal)	0/15	-	0/15	-	0/15	-	1/15*	-
-misshapen	0/15	-	0/15	-	0/15	-	1/15*	-
Thoracic Limb								
-fracture	-	0/15	-	0/15	-	0/15	-	1/15*
-discoloration (diffuse)	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	1/15*
Liver								
-enlarged	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	1/15*
Adrenal Gland								
-enlarged	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	8/15*	3/15*
Spleen								
-enlarged	0/15	0/15	0/15	0/15	13/15*	6/15*	12/15*	9/15*
Testes								
-edema	0/15	NA	0/15	NA	1/15*	NA	0/15	NA
-small	0/15	NA	0/15	NA	0/15	NA	1/15*	NA
Epididymides								
-small	0/15	NA	0/15	NA	0/15	NA	1/15*	NA
Prostate Gland								
-small	0/15	NA	0/15	NA	3/15*	NA	8/15*	NA
Uterus								
-small	NA	0/15	NA	0/15	NA	1/15	NA	2/15*
Lungs								
-discoloration (diffuse)	-	0/15	-	1/15[a]	-	1/15*	-	0/15
-discoloration (focal)	-	0/15	-	1/15*	-	1/15*	-	2/15*
-discoloration (mottled, dark red, pink or white)	0/15	0/15	0/15	0/15	14/15*	9/15*	13/15*	11/15*[b]
Lymph Nodes								
-enlarged	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	1/15*	6/15*	5/15*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable

a: No histopathologic correlate. Not considered related to posaconazole administration.

b: Mottled discoloration of lungs was test article-related in 7/15 females in the 60 mg/kg/day group. Mottled discoloration of lungs in 4/15 females in the 60 mg/kg/day group was considered incidental.

Confidential

2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]086 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		30		60	
Number of Toxicity Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology								
Bone								
-reduced bone, sternum			NA	NA	NA			
minimal	0/15	0/15				3/3*	11/15*	10/15*
mild	0/15	0/15				0/3	1/15*	5/15*
-reduced bone, femur								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15*	12/15*	10/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	5/15*
-reduced bone, mandible (teeth)								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	8/15*	6/14*
Pelvic Limb								
-fracture/callus	NA	NA	NA	NA	NA	1/2*	2/2*	1/1*
Thoracic Limb								
-fracture/callus	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*	1/1*	2/2*
Bone Marrow								
-hypercellularity[a]								
minimal	0/15	0/15	0/15	2/15*	14/15*	14/15*	9/15*	14/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	3/15*	0/15
-vacuolated histiocytes								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	14/15*	12/15*	8/15*	7/15*
Teeth								
-hypertrophy periodontal membrane								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	11/15*	7/15*	13/15*	11/14*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15	0/14

M: Male, F: Female,*: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable
a: Includes findings in one or more bones of the sternum, femur or mandible.

C Confidential

2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]086 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		30		60	
Number of Toxicity Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Liver								
-hypertrophy (periportal)								
minimal	0/15	0/15	0/15	1/15*	1/15*	2/15*	0/15	4/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	10/15*	5/15*	0/15
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15*	9/15*	10/15*
severe	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*
-multinucleated hepatocytes								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	12/15*	7/15*	9/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	4/15*	0/15
-cellular infiltrate periportal								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	10/15*	8/15*	9/15*	1/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	7/15*	6/15*	13/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*
-eosinophilic cell focus								
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15
-single cell necrosis								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	0/15	7/15*	6/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15
-vacuolated Kupffer cells								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	13/15*	1/15*	1/15*	0/15
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	1/15*	8/15*	1/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	11/15*	5/15*	13/15*
severe	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

C Confidential

2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN[redacted]086 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		30		60	
Number of Toxicity Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Adrenal Gland Cortex								
-hypertrophy (diffuse)								
minimal	1/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15	0/15	1/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	6/15*	3/15*	9/15*	2/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	8/15*	12/15*	6/15*	11/15*
-vacuolation (cortical, diffuse)								
minimal	1/15	0/15	6/15*	8/15*	0/15	2/15*	0/15	3/15*
mild	0/15	0/15	7/15*	1/15*	5/15*	9/15*	5/15*	7/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	10/15*	3/15*	9/15*	5/15*
-degeneration/necrosis								
minimal	0/15	0/15	0/15	1/15*	4/15*	7/15*	2/15*	4/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	5/15*	2/15*	4/15*	2/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15*	1/15*	3/15*	1/15*
-hyperplasia, nodular								
minimal	1/15	2/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
severe	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15
-single cell necrosis								
minimal	0/15	0/15	1/15*	0/15	0/15	0/15	4/15*	1/15*
-vacuolated histiocytes								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	0/15	0/15
Spleen								
-vacuolated histiocytes								
minimal	0/15	0/15	2/15*	0/15	4/15*	1/15*	0/15	0/15
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	5/15*	4/15*	4/15*	1/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	6/15*	10/15*	11/15*	12/15*
severe	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*
-lymphoid atrophy								
minimal	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15	1/15*	0/15	3/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	1/15*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

Confidential

2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]086 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		30		60	
Number of Toxicity Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Thymus								
-vacuolated histiocytes								
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	7/15*	1/15*	6/15*	1/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	8/15*	14/15*	9/15*	12/15*
severe	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*
-lymphoid atrophy								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*
Lungs								
-alveolar macrophages								
minimal	0/15	0/15	2/15*	3/15*	0/15	0/15	0/15	0/15
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	8/15*	10/15*	1/15*	3/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	7/15*	5/15*	11/15*	3/15*
severe	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15*	5/15*
-bronchiolar hyperplasia								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	2/15*	7/15*	7/15*
-neutrophilic infiltrate, focal								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	6/15*	11/15*	3/15*	1/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15*	2/15*	8/15*	9/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15	0/15
-interstitial fibrosis								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	6/15*	8/15*	8/15*	8/15*
-vacuolated histiocytes (BALT)[a]	0/15	0/15	6/15*	8/15*	10/15*	12/15*	10/15*	6/15*
Mandibular Lymph Nodes								
-vacuolated histiocytes								
minimal	0/15	0/14	0/15	1/14*	14/15*	12/14*	12/15*	12/15*
mild	0/15	0/14	0/15	0/14	0/15	1/14*	2/15*	3/15*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined
a: BALT (Bronchiolar-associated lymphoid tissue, noted in individual animal data)

C Confidential

2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]086 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		30		60	
Number of Toxicity Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Mesenteric Lymph Node								
-vacuolated histiocytes								
minimal	0/15	0/15	2/15*	0/15	11/15*	12/15*	2/15*	9/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	4/15*	2/15*	11/15*	6/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15
severe	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15
Lymph Nodes[a]								
-vacuolated histiocytes			NA	NA				
minimal	0/15	0/15			1/2*	0/4	0/15	3/15*
mild	0/15	0/15			1/2*	1/4*	5/15*	2/15*
moderate	0/15	0/15			0/2	0/4	1/15*	0/15
Jejunum								
-vacuolated histiocytes (GALT)[b]			NA	NA	NA			
minimal	0/15	0/15				0/3	11/15*	9/15*
Ileum								
-vacuolated histiocytes (GALT)			NA	NA	NA			
minimal	0/15	0/15				1/3*	7/15*	3/15*
mild	0/15	0/15				0/3	1/15*	0/15
Cecum								
-vacuolated histiocytes (GALT)			NA	NA	NA			
minimal	0/15	0/15				0/3	0/15	3/15*
Colon								
-vacuolated histiocytes (GALT)			NA	NA	NA			
minimal	0/15	0/15				0/3	4/15*	5/15*
Pituitary Gland								
-vacuolated histiocytes								
minimal	0/15	0/15	1/15*	0/15	4/15*	2/15*	6/15*	2/14*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable
a: Includes findings in the mediastinal, renal, cervical, thymic, pancreatic and skin lymph nodes
b: GALT: Gut-associated lymphoid tissue

Confidential

2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]086 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		30		60	
Number of Toxicity Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Testes								
-defective stage 12/13		NA		NA		NA		NA
minimal	0/15		0/15		1/15*		3/15*	
mild	0/15		0/15		0/15		1/15*	
-tubular atrophy, focal		NA		NA		NA		NA
minimal	0/15		1/15*		0/15		0/15	
mild	0/15		0/15		0/15		1/15*	
moderate	0/15		0/15		1/15*		0/15	
severe	0/15		0/15		1/15*		0/15	
Epididymides								
-oligospermia		NA		NA		NA		NA
minimal	0/15		0/15		0/15		1/15*	
severe	0/15		0/15		2/15*		0/15	
-abnormal luminal spermatic cells		NA		NA		NA		NA
mild	0/15		0/15		0/15		1/15*	
moderate	0/15		0/15		1/15*		0/15	
Prostate Gland								
-atrophy		NA		NA		NA		NA
minimal	0/15		0/15		1/15*		3/15*	
mild	0/15		0/15		0/15		1/15*	
Seminal Vesicles								
-atrophy		NA		NA		NA		NA
minimal	0/15		0/15		0/15		3/15*	
mild	0/15		0/15		1/15*		1/15*	

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable

C Confidential

2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]086 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		30		60	
Number of Toxicity Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Ovaries								
-prominent interstitial cells	NA		NA		NA		NA	
minimal		0/15		5/15*		0/15		0/15
mild		0/15		0/15		11/15*		2/15*
moderate		0/15		0/15		4/15*		9/15*
-reduced corpora lutea	NA		NA		NA		NA	
minimal		0/15		2/15*		1/15*		3/15*
mild		0/15		0/15		0/15		2/15*
moderate		0/15		0/15		0/15		1/15*
-vacuolated corpora lutea	NA		NA		NA		NA	
minimal		0/15		0/15		1/15*		0/15
mild		0/15		0/15		1/15*		0/15
-atrophy	NA		NA		NA		NA	
minimal		0/15		0/15		0/15		1/15*
-vacuolated histiocytes	NA		NA		NA		NA	
minimal		0/15		0/15		1/15*		0/15
mild		0/15		0/15		0/15		1/15*
Uterus								
-atrophy, myometrial	NA		NA		NA		NA	
minimal		0/15		0/15		0/15		1/15*
mild		0/15		0/15		3/15*		6/15*
moderate		0/15		0/15		0/15		7/15*
Vagina								
-atrophy	NA		NA		NA		NA	
minimal		0/15		0/15		2/15*		3/15*
mild		0/15		0/15		0/15		5/15*
moderate		0/15		0/15		0/15		1/15*
Heart								
-myofiber degeneration								
minimal	5/15	0/15	8/15*	3/15*	10/15*	5/15*	9/15*	2/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15	2/15*	1/15*
moderate	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	1/15*	0/15

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable

Confidential

2.6.7.10.6　ラットの3ヵ月間混餌経口投与用量設定試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Oral (Diet) Dose Range Finding Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]086 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		30		60	
Number of Toxicity Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Kidneys								
- cortical tubular basophilia								
minimal	1/15	0/15	1/15*	0/15	3/15*	1/15*	7/15*	0/15
mild	0/15	0/15	1/15*	0/15	2/15*	0/15	0/15	0/15
- cortical tubular vacuolation								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	7/15*	6/15*	8/15*	6/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	4/15*	0/15	3/15*	1/15*
Harderian Glands								
-increased porphyrin								
minimal	0/15	0/15	2/15*	4/15*	7/15*	13/15*	13/15*	12/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15
-interstitial fibrosis								
minimal	0/15	0/15	0/15	2/15*	0/15	5/15*	6/15*	7/15*
-mononuclear cell infiltrate								
minimal	0/15	0/15	2/15*	2/15*	3/15*	2/15*	5/15*	5/15*
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	1/15*
Mandibular Salivary Gland								
-cytoplasmic vacuolation								
minimal	1/15	1/15	2/15*	1/15*	9/15*	9/15*	7/15*	3/15*
-edema								
minimal	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	1/15*	3/15*	0/15
mild	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15*	0/15	0/15	0/15

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

C Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial Age: 6 weeks
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Basis for High-Dose Selection: Toxicity-based endpoint
Special Features: NA

Duration of Dosing: 80 weeks (males in the 30 mg/kg/day dose group) or 104 to 106 weeks
Method of Administration: Oral (diet optimization)
Vehicle/Formulation: PMI Nutrition International, Inc. Certified Rodent LabDiet® 5002 (meal)
Treatment of Controls: PMI Nutrition International, Inc. Certified Rodent LabDiet® 5002 (meal)

Study No. SN [redacted]088
Location in CTD: [資料4.2.3.4.1.7: SN[redacted]088]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics: Mean Plasma Posaconazole Concentration (µg/mL)[a]										
Day 362	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.21	1.95	2.49	5.95	8.40	11.0
Noteworthy Findings										
Number of Animals:										
At Start	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Died/Sacrificed Moribund	15	10	15	14	30	10	33	14	41[b]	34
Terminal Sacrifice	35	40	35	36	20	40	17	36	0[b]	16
Survival (%)	70	80	70	72	40[c]	80	34[c]	72	0[c]	32[c]
Body Weight[d] (%)										
Week 79	540.0 g	-	533.4 g	-	-4.0	-	-8.8	-	-24.2*	-
Week 104	485.6 g	-	505.7 g	-	-11.8*	-	-11.5*	-	NA	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, NA: Not applicable, BLQ: below the limit of quantitation of the assay (0.5 µg/mL), *: Considered test article-related
a: n = 3 to 4/sex/group
b: The remaining 9/50 males in the 30 mg/kg/day dose group were sacrificed during Week 80.
c: Log rank test; $p < 0.0001$ in comparison to the combined control groups.
d: For controls, group means are shown. For posaconazole dose groups, percent differences from combined controls (536.7 g at Week 79, 495.7 g at Week 104) are shown.

Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number of Animals:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Mean Posaconazole Intake (mg/kg/day)	0	0	0	0	5.02	5.01	10.03	10.01	30.07	20.01
Ophthalmology Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations										
Fractured limb	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50*	0/50	0/50	2/50*
Limping	0/50	1/50	1/50	0/50	1/50*	3/50*	1/50*	2/50*	0/50	8/50*
Abnormal gait	0/50	0/50	1/50	2/50	0/50	1/50*	2/50*	0/50	3/50*	4/50*
Deformed limb	0/50	0/50	1/50	0/50	1/50*	1/50*	0/50	2/50*	1/50*	6/50*
Cyanotic	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50*	0/50	0/50	0/50	11/50*	15/50*
Abnormal posture	0/50	0/50	1/50	1/50	0/50	0/50	2/50*	0/50	0/50	1/50*
Eyes pale	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50*	9/50*	0/50
Rhinorrhea	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50*	1/50*	3/50*	0/50	4/50*	3/50*
Chromorhinorrhea	0/50	3/50	3/50	8/50	8/50*	5/50*	14/50*	11/50*	21/50*	26/50*
Rales	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50*	1/50*
Labored breathing	0/50	0/50	1/50	0/50	2/50*	1/50*	0/50	0/50	3/50*	1/50*
Panting	-	0/50	-	0/50	-	0/50	-	0/50	-	1/50*
Gasping	0/50	-	1/50	-	1/50*	-	0/50	-	0/50	-
Hematology										
Week 105[a]										
Red Blood Cell Count ($10^6/\mu L$)	6.917	5.498	6.877	5.371	7.116*	6.018*	8.316*	6.501*	NA	7.767*
Hemoglobin (g/dL)	12.88	11.42	12.90	11.24	13.67*	12.42*	15.75*	13.39*	NA	15.26*
Hematocrit (%)	33.50	28.97	33.49	28.55	35.24*	31.42*	40.06*	33.90*	NA	39.16*
Reticulocytes (%)	5.49	8.10	5.81	7.85	4.69*	7.25*	2.30*	6.82*	NA	5.02*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related,　# / #: number affected / number examined, NA: Not Applicable

a: Inversely dose-related changes were observed compared to Week 52 (i.e. control groups were most severely affected, followed in decreasing order of severity by the 5, 10 and 20 mg/kg/day dose groups).

Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number of Animals with Neoplastic Lesions Test Article-Related										
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:49	M:50	F:50
Adrenal Gland										
-cortical-cell adenoma	1	5	5	5	2	1	2	5	12*	22[a,b]*
-cortical-cell carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	3	1*	1[b,c]*
-pheochromocytoma (B)	7	4	9	5	5	3	12	4	18[d,e]*	17[a,f]*
-pheochromocytoma (M)	1	1	1	0	0	0	0	3	1[e]*	2[f]*
Number Evaluated:	M:45	F:50	M:43	F:50	M:47	F:49	M:40	F:48	M:39	F:46
Mammary Gland										
-fibroadenoma[g] (B)	0	15	0	13	0	2*	0	7*	0	0*
Number of Evaluated:	M:49	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:49	F:50	M:50	F:50
Pituitary Gland										
-adenoma[g](B)	26	37	27	33	21	24	12*	15*	0*	9*

M: Male, F: Female, B: Benign, M: Malignant, *: Considered test article-related
a: Peto linear trend analysis; $p < 0.0001$ in comparison to combined control groups.
b: Peto linear trend analysis; $p < 0.0001$ for combined cortical-cell carcinoma and adenoma in comparison to combined control groups.
c: Peto linear trend analysis; $p = 0.0151$ in comparison to combined control groups.
d: Peto linear trend analysis; $p = 0.0020$ in comparison to combined control groups.
e: Peto linear trend analysis; $p = 0.0033$ for combined benign and malignant pheochromocytomas in comparison to combined control groups.
f: Peto linear trend analysis; $p < 0.0001$ for combined benign and malignant pheochromocytomas in comparison to combined control groups.
g: Associated with posaconazole in an inverse dose-relationship; considered to be associated with the effect of posaconazole on gonadal steroid metabolism.

Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number of Animals with Neoplastic Lesions										
Incidental										
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:49	M:50	F:50
Adrenal Gland										
-ganglioneuroma (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Number Evaluated:	M:48	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Aorta										
-hibernoma (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Brain										
-astrocytoma (M)	0	0	0	0	0	1	2	0	1	1
-granular cell tumor (B)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Lungs										
-hibernoma (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:49	F:50	M:50	F:49
Lymph Nodes										
-hemangiosarcoma (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Number Evaluated:	M:45	F:50	M:43	F:50	M:47	F:49	M:40	F:48	M:39	F:46
Mammary Gland										
-adenoma (B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
-adenocarcinoma (M)	1	6	0	10	1	4	0	8	0	1

M: Male, F: Female, B: Benign, M: Malignant

Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Pancreas										
-adenocarcinoma (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
-islet cell adenoma (B)	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0
-islet cell carcinoma (M)	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Number Evaluated:	M:48	F:47	M:48	F:47	M:47	F:48	M:50	F:49	M:49	F:49
Parathyroid Gland										
-adenoma (B)	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1
-carcinoma (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Skeletal Muscle										
-fibrosarcoma (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Skin										
-fibroma (B)	0	0	4	0	3	0	1	1	1	0
-fibrosarcoma (M)	3	0	0	0	0	1	0	0	0	3
-malignant fibrous histiocytoma (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-papilloma (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-schwannoma (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
-squamous cell carcinoma (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Number Evaluated:	M:42	F:48	M:46	F:43	M:33	F:46	M:28	F:45	M:27	F:39
Small Intestine										
-fibroma (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

M: Male, F: Female, B: Benign, M: Malignant

C Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number Evaluated:	M:49	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA
Testes										
-interstitial cell adenoma (B)	0		2		1		0		0	
Number Evaluated:	M:42	F:46	M:40	F:44	M:47	F:47	M:45	F:49	M:47	F:47
Thymus										
-hibernoma (B)	0	0	0	0	1	0	1	2	0	0
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Thyroid Gland										
-C-cell carcinoma (M)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1
-C-cell adenoma (B)	4	0	5	3	2	4	0	2	0	1
Number Evaluated:	M:49	F:48	M:46	F:50	M:48	F:50	M:48	F:50	M:45	F:47
Urinary Bladder										
-transitional cell papilloma (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Number Evaluated:	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:49
Uterus										
-adenoma (B)		0		0		0		1		0
-endometrial stromal polyp (B)		0		4		2		0		0
-endometrial stromal sarcoma (M)		0		0		1		0		0
-fibroma (B)		0		0		2		0		0
-granular cell tumor (B)		1		0		1		0		0
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Primary Site Undetermined										
-histiocytic sarcoma (M)	1	1	1	3	2	0	0	0	0	2
-leukemia (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
-lymphoma (M)	0	1	1	2	1	0	1	0	0	0
-malignant fibrous histiocytoma (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

M: Male, F: Female, B: Benign, M: Malignant, NA: Not applicable

C Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Gross Pathology									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Gross Pathology										
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Adrenal Gland										
-enlarged	3	5	8	4	0	9*	8*	16*	32*	39*
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Bone										
-enlarged/fracture/deformity	0	1	0	0	1*	5*	2*	3*	6*	14*
-altered shape	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Heart										
-enlarged/distention/dilatation (including atrium)	0	0	2	0	1	0	5*	1*	8*	7*
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Lungs										
-do not collapse/altered texture/enlarged	0	0	0	0	1*	0	3*	1*	24*	13*
-discoloration	16	5	12	7	35*	40*	46*	49*	24*	39*
-distention	0	0	0	0	0	0	2*	0	1*	0
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Mammary Gland										
-mass[a]	-	2	-	1	-	1	-	1*	-	0*
-galactocele[a]	-	7	-	5	-	3	-	0*	-	0*
Number Evaluated:	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:50
Ovaries										
-discoloration		0		0		1		1		6*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, -: No noteworthy findings, NA: Not applicable
a: Inverse dose-relationship to control groups (decreased incidence in comparison to control groups).

Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Gross Pathology									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Pituitary Gland										
-enlarged[a]	17	27	19	27	15	15	8	13	0*	2*
-nodule[a]	0	1	1	2	1	0	0	1	0*	0*
Number Evaluated:	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA
Prostate Gland										
-small	1		2		6*		4*		7*	
Number Evaluated:	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA
Seminal Vesicles										
-small	5		6		8		9*		12*	
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Skin										
-mass[a]	6	19	8	17	7	5*	1*	11*	1*	5*
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Spleen										
-enlarged	0	2	3	1	4	4	2	3	19*	8*
Number Evaluated:	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA
Testes										
-small	2		5		8		6		10*	
Number Evaluated:	M:1	F:1	M:4	F:1	M:2	F:0	M:2	F:2	M:6	F:11
Thoracic Cavity										
-hydrothorax, altered content and/or effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	5*	8*
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Thymus										
-small	0	0	1	0	1	0	1	0	11*	2*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Inverse dose-relationship to control groups (decreased incidence in comparison to control groups).

C Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Histopathology – Non-Neoplastic Lesions										
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:49	M:50	F:50
Adrenal Gland										
-lipidosis, cortex, diffuse										
minimal	0	1	0	3	2*	1	2*	1	11*	0
mild	0	2	2	3	1*	4*	1*	5*	17*	8*
moderate	0	0	0	1	0	1*	1*	0	6*	12*
severe	0	0	0	0	0	0	0	0	2*	0
-hypertrophy, zona fasciculata, diffuse										
minimal	1	8	0	3	5	1	4	2	1	1
mild	1	2	1	5	29*	8	29*	10*	22*	21*
moderate	0	0	0	2	0	0	6*	5*	19*	10*
-vacuolation, cortex, diffuse										
minimal	2	5	6	4	21*	8*	23*	17*	15*	10*
mild	2	2	2	2	11*	7*	11*	11*	25*	25*
moderate	0	0	0	1	0	0	2*	3*	5*	4*
-single cell necrosis, zona fasciculata										
minimal	0	2	0	0	5*	0	5*	4*	5*	5*
mild	0	2	1	1	0	1	1*	6*	5*	9*
moderate	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
-ectasia, cortex, diffuse										
minimal	2	5	0	8	7*	8	4*	8	9*	5*
mild	0	20	4	21	6*	11	6*	21	19*	12*
moderate	0	0	0	1	0	3	0	0	9*	12*
severe	0	0	0	0	0	1	0	0	3*	4*
-pigment accumulation, macrophage, zona reticularis										
minimal	14	24	12	22	26*	23*	23*	20*	28*	13*
mild	0	5	0	16	1*	20*	10*	28*	13*	32*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:49	M:50	F:50
-hyperplasia, nodular, cortical										
minimal	11	4	14	2	5	2	5	4	2	0
mild	25	36	17	33	27*	22	16*	22	10*	9
moderate	5	3	3	5	9*	26	16*	18	22*	17
severe	1	1	1	0	0	0	1*	1	5*	16
-hyperplasia, medulla, focal										
minimal	0	3	3	0	1	0	2	1	1	0
mild	1	1	4	1	2	0	3*	5	6*	1
moderate	3	1	0	1	0	0	5*	0	1*	2
severe	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
-congestion										
minimal	0	0	0	2	0	0	0	0	2	1
mild	0	0	0	0	0	0	1	1	6*	6*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	1	11*	6*
severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*
-degeneration, cystic, focal										
minimal	0	2	5	2	5	2	3	6	2	0
mild	5	14	2	8	2	7	3	9	9*	9
moderate	0	12	0	17	0	15	1	6	3*	8
severe	0	4	1	7	0	6	0	3	1*	5
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Bone										
-thinning										
minimal	1	0	0	0	1	0	8*	11*	29*	25*
mild	0	0	0	0	0	1	2*	1*	3*	14*
-fracture										
mild	0	0	1	0	1	2	1	2*	6*	10*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	0
-osteopathy[a]										
minimal	0	17	7	22	0*	9*	0*	2*	0*	0*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related
a: Inverse dose-relationship to control groups (decreased incidence in comparison to control groups).

Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Bone Marrow										
-hypercellularity, diffuse										
minimal	8	13	10	13	8	7	10	6	11	4
mild	4	1	3	0	5	11*	8*	28*	36*	40*
-vacuolation-cytoplasmic, macrophage										
minimal	0	0	0	0	2*	0	1*	0	28*	9*
mild	0	0	0	0	0	0	1*	0	1*	2*
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Brain										
-enlarged, axonal, medulla oblongata										
minimal	28	26	35	26	26	32	21	28	12	29*
mild	0	6	1	0	3*	2	6*	8	15*	10*
-vacuolation-cytoplasmic, neuronal, focal										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	1*	0	2*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*
-vacuolation-neuropil, focal										
minimal	0	0	0	0	1*	0	2*	3	1*	0
-gliosis, focal, gracilis nucleus region										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	3*	4*	13*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

C Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Heart										
-hypertrophy, myofiber										
minimal	0	0	0	0	16*	1*	18*	5*	33*	11*
mild	0	0	1	0	1*	0	1*	1*	2*	0
-degeneration, myofiber										
minimal	6	1	8	3	28*	16*	31*	27*	31*	23*
mild	1	0	2	0	12*	2*	15*	1*	15*	14*
moderate	0	0	0	0	1*	0	0	0	2*	0
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Kidneys										
-vacuolation-cytoplasmic, cortical tubule										
minimal	0	0	0	0	1	0	1*	1	3*	12*
mild	0	1	0	0	0	0	1*	0	8*	6*
moderate	0	0	0	1	0	0	0	0	1*	0
-pigment accumulation, cortical, tubule										
minimal	0	0	0	1	1*	0	2*	2*	12*	19*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	7*	6*
-basophilia, cortical, tubule										
minimal	18	1	14	1	19	4	14	17*	9	19*
mild	1	0	0	0	3	1	6	1*	2	6*
-glomerulonephropathy										
minimal	3	2	4	2	6	2	4	12*	4	15*
mild	2	1	4	2	5	4	5	4	3	2*
moderate	0	0	1	0	0	0	1	0	2	0
severe	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
-cast(s), cortical, tubule										
minimal	24	0	14	3	24	5*	13	31*	8	15*
mild	0	0	0	0	3	1*	4	4*	5	7*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number Evaluated:	M:42	F:47	M:46	F:44	M:35	F:46	M:30	F:46	M:28	F:39
Large Intestine										
-vacuolation-cytoplasmic, gut-associated lymphoid tissue, macrophage										
minimal	0	0	0	0	0	0	1*	0	4*	1*
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Liver										
-necrosis, centrilobular										
minimal	0	0	0	0	0	0	2*	0	0	2*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	0
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*
-focus(i) of cellular alteration										
minimal	2	7	4	4	9*	9*	8*	13*	12*	15*
mild	0	0	1	1	0	0	2*	1*	1*	2*
moderate	0	0	0	0	0	2*	0	0	0	0
-multinucleated hepatocytes, portal										
minimal	0	0	0	0	0	3*	0	3*	37*	12*
-cellular infiltration, portal, macrophage										
minimal	0	0	1	1	2*	2*	4*	8*	8*	19*
mild	0	0	0	0	0	0	0	2*	29*	20*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	1*
-karyomegaly, hepatocyte, periportal										
minimal	0	1	0	1	0	2	0	1	25*	17*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	9*	0
-hypertrophy, hepatocyte, periportal										
minimal	1	7	2	2	3*	11*	3*	16*	13*	19*
mild	0	1	0	0	1*	2*	0	3*	25*	12*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	3*	4*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

C Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
-hypertrophy, Kupffer cell										
minimal	0	0	0	0	10*	12*	19*	32*	5*	4*
mild	0	0	1	1	3*	4*	4*	11*	20*	30*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	21*	16*
severe	0	0	0	0	0	0	0	0	3*	0
-proliferation, bile duct										
minimal	26	10	21	15	25	20*	21	32*	24	32*
mild	2	0	3	2	1	6*	3	12*	4	3*
moderate	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1*
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Lungs										
-cellular infiltration, neutrophilic, focal										
minimal	0	0	0	1	1*	0	3*	0	5*	1
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	3*	0
moderate	0	0	0	0	0	0	1*	0	0	0
-vacuolation-cytoplasmic, macrophage, alveolar										
minimal	11	4	13	16	21*	8*	1*	0	0	0
mild	1	1	1	0	24*	35*	14*	20*	2*	3*
moderate	0	0	0	0	1*	3*	34*	26*	37*	33*
severe	0	0	0	0	0	0	1*	4*	11*	14*
-cholesterol clefts, focal										
minimal	3	0	4	2	8*	4*	26*	35*	22*	25*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	15*	20*
-hyperplasia, bronchiole, epithelial										
minimal	0	0	0	0	0	1	8*	24*	12*	22*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	2*	4*
-edema										
mild	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2*
severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:49	F:50	M:50	F:49
Lymph Nodes										
-vacuolation-cytoplasmic, macrophage										
minimal	2	1	1	0	2*	5*	14*	28*	7*	6*
mild	0	0	0	0	2*	0	7*	4*	37*	38*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	3*	1*
Number Evaluated	M:45	F:50	M:43	F:50	M:47	F:49	M:40	F:48	M:39	F:46
Mammary Gland										
-galactocele(s)[a]										
minimal	3	4	1	7	0	2*	0	0*	0	0*
mild	3	18	8	17	4	7*	2	2*	0	0*
moderate	2	4	1	3	1	1*	0	0*	0	0*
Number Evaluated	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:49
Ovaries										
-vacuolation-cytoplasmic, interstitial cell										
minimal		0		0		0		0		3*
mild		0		1		1		6*		17*
-hyperplasia, interstitial cell										
minimal		2		1		4		1		4
mild		2		5		28*		36*		32*
moderate		0		1		1*		5*		7*
severe		0		0		0		1*		0
-pigment accumulation										
minimal		0		0		3*		1*		4*
mild		0		0		1*		3*		5*
Number Evaluated:	M:48	F:47	M:48	F:47	M:47	F:48	M:50	F:49	M:49	F:49
Parathyroid Gland										
-vacuolation-cytoplasmic										
minimal	3	1	4	6	1	5	3	12*	0	17*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: Inverse dose-relationship to control groups (decreased incidence in comparison to control groups).

Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number Evaluated:	M:49	F:NA	M:48	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA
Prostate Gland										
-atrophy, epithelial, diffuse										
minimal	1		0		2*		1*		5*	
mild	2		2		1*		2*		7*	
moderate	2		0		2*		3*		3*	
severe	0		1		3*		0		1*	
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Salivary Gland										
-vacuolation-cytoplasmic, neuronal										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*
Number Evaluated:	M:49	F:NA	M:48	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA
Seminal Vesicles										
-atrophy, diffuse										
minimal	1		0		0		1*		4*	
mild	3		2		4		6*		10*	
moderate	2		3		0		1*		2*	
severe	0		0		4		0		1*	
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Skeletal Muscle										
-degeneration, myofiber, focal										
minimal	0	2	4	3	5*	2	8*	8*	10*	21*
mild	0	0	0	0	2*	0	2*	0	0	1*
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Skin										
-vacuolation-cytoplasmic, macrophage, dermal										
minimal	0	0	0	0	0	0	1*	1*	15*	20*
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2*
severe	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	0

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number Evaluated:	M:42	F:48	M:46	F:43	M:33	F:46	M:28	F:45	M:27	F:39
Small Intestine										
-vacuolation-cytoplasmic, macrophage, gut-associated lymphoid tissue										
minimal	0	0	0	0	0	0	1*	0	6*	12*
-vacuolation-cytoplasmic, neuronal, plexus										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9*
-inclusion(s), neuronal										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*
Number Evaluated:	M:50	F:49	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Spinal Cord										
-enlarged, axonal										
minimal	3	1	4	2	2	1	4	3	10*	18*
Number Evaluated:	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Spleen										
-vacuolation-cytoplasmic, macrophage										
minimal	4	0	3	0	4	2*	14*	29*	3*	2*
mild	0	0	0	0	0	0	10*	4*	22*	32*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	2*	25*	15*
-pigment accumulation[a]										
minimal	19	10	19	16	17	14	21	16	2*	7*
mild	13	20	11	22	20	23	12	16	1*	3*
moderate	2	6	0	3	0	0	0	0	0	0*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

a: Inverse dose-relationship to control groups (decreased incidence in comparison to control groups).

C Confidential

2.6.7.10.7　ラットの2年間混餌経口投与がん原性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral (Diet) Oncogenicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]088 (Continued)

	Non-Neoplastic Lesions									
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		5		10		30	20
Number Evaluated:	M:46	F:49	M:50	F:48	M:47	F:48	M:44	F:47	M:42	F:47
Stomach										
-vacuolation-cytoplasmic, neuronal, plexus										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	0
Number Evaluated:	M:49	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA	M:50	F:NA
Testes										
-atrophy, interstitial cell										
minimal	0		0		2		1*		6*	
mild	1		3		0		2*		0	
moderate	1		0		0		3*		2*	
severe	2		0		0		1*		0	
Number Evaluated:	M:42	F:46	M:40	F:44	M:47	F:47	M:45	F:49	M:47	F:47
Thymus										
-vacuolation-cytoplasmic, macrophage										
minimal	0	0	0	0	0	0	2*	0	10*	10*
mild	0	0	0	0	0	0	0	1*	5*	2*
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*
-vacuolation-cytoplasmic, neuronal, ganglion										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*
Number Evaluated:	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:50	M:NA	F:49
Uterus										
-vacuolation-cytoplasmic, neuronal, ganglial										
minimal		0		0		0		0		2*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

Confidential

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ポサコナゾール

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. Per Group	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number
Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (0.4% aqueous methylcellulose)	Male: Once daily for 21 days prior to mating and throughout the mating period. Female: Once daily from 14 days before mating until Day 7 after mating.	Male fertility: 0, 5, 15, 45, 90, 180 Female fertility: 0, 3, 6, 15, 30, 45	Male fertility: Male: 8 (treated) Female: 8 (untreated) Female fertility: Female: 8 (treated) Male: 8 (untreated)	Male Fertility: ≥180 Paternal toxicity: ≥180 Female fertility: 30 Maternal toxicity: <3	Posaconazole had no effect on male body weights, clinical signs and fertility (corpora lutea, and implantations, live and dead (resorptions)) up to a dose of 180 mg/kg/day. Posaconazole had no effect on female body weights, clinical signs and pregnancy rate at 45 mg/kg/day but resulted in an increased number of resorptions. Male adrenal weights were not affected at doses up to 180 mg/kg/day. Females had a slight increase in adrenal weights in all dose groups. Three treated females (one in each of the 6, 15, and 30 mg/kg/day groups) had enlarged spleens.	SN [redacted]073
Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (0.4% aqueous methylcellulose)	Once daily on Days 6 through 15 after mating	0, 5, 15, 30, 45, 90	Female: 6	Maternal toxicity: 15 Embryo-fetal toxicity: 5	Deaths of dosed females occurred in the 45 and 90 mg/kg/day dose groups. Maternal signs (enlarged adrenal glands, small and/or reduced number of fecal pellets) were observed at 30 mg/kg/day. Malformations in fetuses occurred in the 30, 45 and 90 mg/kg/day dose groups. Decreased fetal body weight occurred at ≥ 15 mg/kg/day. Postimplantation loss was increased at 30 and 45 mg/kg/day.	SN [redacted]061

Confidential

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. Per Group	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number
Rabbit/ Hra:(NZW) SPF	Oral (gavage) (0.4% aqueous methylcellulose)	Once daily on Days 7 through 19 after mating	0, 30, 60, 120	Female: 4	Maternal toxicity: 60 Embryo-fetal toxicity: <30	Resorption of all conceptuses occurred in the 120 mg/kg/day dose group. A daily dose of 60 mg/kg/day may have a marginal effect on prenatal survival and fetal weight. A daily dose of 30 mg/kg/day may have a marginal effect on fetal weight only.	SN [redacted]062
Rat/ Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (0.4% aqueous methylcellulose)	15 days (postnatal Days 7-21)	0, 25, 75, 150	Male: 24 Female: 24	< 25	Moribund condition (abdominal distension, decreased activity, cold to the touch, labored breathing, weakness, dehydration/suspected dehydration and/or tremors) and mortality were observed in the 75 and 150 mg/kg/day groups. All surviving rats in these groups were sacrificed on postnatal Days 13 or 14. Prior to sacrifice, these animals exhibited slightly lower mean body weights at 75 mg/kg/day (2.6% in males and 6.8% in females, relative to controls) and lower mean body weights at 150 mg/kg/day (27.2% in males and 25.5% in females). Mean body weight gains over the postnatal Days 7 and 21 were reduced (11.5% in males and 12.1% in females, relative to controls) in the 25 mg/kg/day group, resulting in lower mean pup body weights on postnatal Day 21. Pale yellowish material and discoloration were noted in the intestinal tract of unscheduled euthanized animals. Other gross findings seen in various organs and tissues appeared to be either agonal or incidental in origin.	SN [redacted]366

NZW: New Zealand White

Confidential

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. Per Group	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number
Dog/Beagle	Oral (gavage) (0.4% aqueous methylcellulose)	14 days (postnatal Days 4-17)	0, 10, 30, 60	Male: 2 Female: 2	10	Posaconazole was well-tolerated at daily doses up to 60 mg/kg, based on the lack of test article-related changes with the exception of possible body weight effects seen at the last interval (Postnatal Days 16-18) in the 60 mg/kg-dosed males, and one 30 mg/kg-dosed female having a lower body weight gain/body weight loss through study Day 9. Determination of the test article-relationship of these findings is hampered by the small number of animals on study, small magnitude of change and short duration of the study.	SN [redacted]367

Confidential

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.7.12.1　雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral Study of Fertility and Early Embryonic Development of SCH 56592 in Female Rats

Design similar to ICH 4.1.1: Yes	**Duration of Dosing:**	**Study No.** SN[redacted]085
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)	M: Not dosed	**Location in CTD:** [資料4.2.3.5.1.2: SN[redacted]085]
Initial Age: 80-100 days	F: Once daily from 14 days before mating until Day 7 after mating	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]	**Day of Mating:** Gestation Day 0	**Vehicle/Formulation:** Posaconazole in 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose
Method of Administration: Oral (gavage)	**Day of C-Section:** Gestation Day 14	
NOAEL:		
F_0 Females/Mating and Fertility: >45 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	5	15	45
Females:				
No. Evaluated	25	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Premating Body Weight Gain[a] (%)				
Week 0 to 2	18.2 g	-16	+5	+5
Gestation Body Weight Gain[a] (%)				
Gestation Day 0 to 14	75.0 g	-11	-9	-5
Premating Food Consumption[a] (grams/animal/day) (%)				
Week 0 to 1	16.9 g	-2	+1	-4
Week 1 to 2	15.4 g	+5	+6	-6

M: Male, F: Female, NA: Not applicable
a: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

Confidential

2.6.7.12.1　雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral Study of Fertility and Early Embryonic Development of SCH 56592 in Female Rats　**Study No:** SN [redacted]085 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	5	15	45
Gestation Food Consumption[a] (grams/animal/day) (%)				
Gestation Day 0 to 7	25.1 g	-2	+2	-8
Gestation Day 7 to 14	26.3 g	-2	+5	+5
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Mean No. Estrous Cycles/14 days	-	-	-	-
No. of Females Sperm-Positive	25	25	24	25
No. of Pregnant Females	21	23	19	22
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Reproductive Parameters				
Mean No. Corpora Lutea	16.8	16.4	15.5	16.7
Mean No. Implantations	16.5	16.1	15.2	16.6
Mean % Preimplantation Loss	1.7	1.9	2.4	0.6
Mean No. Live Conceptuses	15.7	15.1	13.6	15.1
Mean No. Resorptions	0.9	0.9	1.5	1.5
No. Dead Conceptuses	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	5.2	5.7	10.1	8.9

-: No noteworthy findings
a: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

Confidential

2.6.7.12.1　雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral Study of Fertility and Early Embryonic Development of SCH 56592 in Female Rats　　**Study No:** SN [redacted]085 (Continued)

Daily Dose of Females (mg/kg/day)	0 (Control)	5	15	45
Males (Non-dosed):				
No. Evaluated	25	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Body Weight	NA	NA	NA	NA
Clinical Observations	NA	NA	NA	NA
Necropsy Observations	NA	NA	NA	NA
Mean No. Days Prior to Mating	NA	NA	NA	NA
No. of Males that Mated	NA	NA	NA	NA
No. of Fertile Males	NA	NA	NA	NA

NA: Not applicable

Confidential

2.6.7.12.2　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral Study of Fertility of SCH 56592 in Male Rats

Design similar to ICH 4.1.1: Yes
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial Age: Approximately 7 weeks old
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Day of Mating: Gestation Day 0
Day of C-Section: Gestation Day 14
Special Features: NA
NOAEL:
F_0 Males: >180 mg/kg/day

Duration of Dosing:
M: Daily for 63 days prior to mating and through the mating period
F: Not dosed
Method of Administration: Oral (gavage)
Vehicle Formulation: Posaconazole in 0.4% aqueous methylcellulose

Study No. SN[redacted]185
Location in CTD: [資料4.2.3.5.1.3: SN[redacted]185]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose of Males (mg/kg/day)	0 (Control)	45	90	180
Males:				
No. Evaluated	25	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund	0	1[a]	0	1[a]
Body Weight Gain[b] (%) Week 0-9	249 g	-5	-6	+3
Food Consumption	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Mean No. Days Prior to Mating	2.6	2.4	2.8	3.0
No. of Males that Mated	25	25	25	24
No. of Fertile Males	22	23	18	20

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, NA: Not applicable
a: These deaths are interpreted to be incidental findings as the signs seen in these two rats, massive myocardial necrosis and a greatly enlarged liver, were not seen in the one- and six month oral toxicity studies in rats or in any other animals in this study.
b: After 9 weeks of dosing. For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

Confidential

2.6.7.12.2　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral Study of Fertility of SCH 56592 in Male Rats　　**Study No:** SN [redacted]185 (Continued)

Daily Dose of Males (mg/kg/day)	0 (Control)	45	90	180
Females (non-dosed):				
No. Evaluated	25	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. of Females Sperm-Positive	25	25	25	25
No. of Pregnant Females	22	23	18	19
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Reproductive Parameters				
Mean No. Corpora Lutea	14.8	15.0	14.8	14.6
Mean No. Implantations	14.6	14.7	14.3	14.5
Mean % Preimplantation Loss	1.5	1.5	3.0	0.7
Mean No. Live Conceptuses	13.6	13.7	13.3	13.7
Mean No. Resorptions	1.0	1.0	1.0	0.7
No. Dead Conceptuses	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	6.5	7.1	7.0	5.1

Confidential

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1　ラットの胚・胎児発生に関する試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral Embryo-Fetal Development Study of SCH 56592 in Rats

Design similar to ICH 4.1.3: Yes
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial Age: Approximately 10 weeks
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]

Special Features: NA

NOAEL:
F_0 Females: 9 mg/kg/day
F_1 Litters: 9 mg/kg/day

Duration of Dosing: Gestation Days 6 through 15
Day of Mating: Gestation Day 0
Day of C-Section: Gestation Day 21
Method of Administration: Oral (gavage)
Vehicle/Formulation:
Posaconazole in 0.4% aqueous methylcellulose

Study No. SN[redacted]071
Location in CTD: [資料4.2.3.5.2.2: SN[redacted]071]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	3	9	27
Dams Evaluated:	25	25	25	25
No. Pregnant	25	24	24	21
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Body Weight Gain (%[a])				
Gestation Day 6 to 15	37.5 g	-1	+3.3	-14.8
Food Consumption (g/animal/day) (%[a])				
Gestation Day 6 to 10	25.6 g	-3	-2	-7*
Gestation Day 10 to 15	25.1 g	-6	-3	-10*
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Reproductive Parameters				
Mean No. Corpora Lutea	17.0	16.8	17.1	15.8
Mean No. Implantations	16.6	16.5	16.9	15.2
Mean % Preimplantation Loss	2.4	1.8	1.2	3.8

-: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, NA: Not Applicable
a: At end of dosing period. For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

Confidential

2.6.7.13.1　ラットの胚・胎児発生に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral Embryo-Fetal Development Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]071 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	3	9	27
Litters:				
No. Litters Evaluated	25	24	24	21
No. Live Fetuses	394	377	384	309
No. Dead Fetuses	0	0	1	0
Mean No. Resorptions	0.8	0.8	0.8	0.5
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	1	0
Mean % Postimplantation Loss	5.1	5.0	4.9	3.4
Mean Fetal Body Weight (g)	5.1	5.0	4.9	5.1
Fetal Sex Ratios				
% Males	47.6	42.7	46.2	50.5
% Females	52.4	57.3	53.8	49.5
Fetal Anomalies: Total (percent)				
Gross Anomalies/External/Evaluated	0/394	1/377 (0.3)	0/385	1/309* (0.3)
Microglossia (M)	0	0	0	1* (0.3)
Single Nare (M)	0	0	0	1* (0.3)
Microstomia (M)	0	0	0	1* (0.3)
Micrognathia (M)	0	0	0	1* (0.3)
Umbilical Hernia (M)	0	1 (0.3)	0	0
Visceral Anomalies/Evaluated	2/190 (1.1)	3/182 (1.6)	6/184 (3.3)	3/150 (2.0)
Dilated Renal Pelvis (V)	2 (1.1)	3 (1.6)	6 (3.3)	3 (2.0)
Skeletal Anomalies/Evaluated	175/204 (85.8)	161/195 (82.6)	166/201 (82.6)	151/159*[a] (95.0)
Parietals, Reduced Ossification (V)	1 (0.5)	1 (0.5)	12 (6.0)	4 (2.5)
Interparietals, Reduced Ossification (V)	2 (1.0)	0	10 (5.0)	3 (1.9)
Supraoccipital, Reduced Ossification (V)	0	0	1 (0.5)	0
Shortened Mandible (M)	0	0	0	1* (0.6)
Shortened Maxilla (M)	0	0	0	1* (0.6)

*: Considered test article-related, M: Malformation, V: Variation

a: The “total affected fetuses” are less than the total of fetuses with gross, visceral or skeletal anomalies, as some fetuses had findings in more than one of these categories.

Confidential

2.6.7.13.1　ラットの胚・胎児発生に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral Embryo-Fetal Development Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]071 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	3	9	27
Skeletal Anomalies/Evaluated	175/204 (85.8)	161/195 (82.6)	166/201 (82.6)	151/159[a] (95.0)
Frontals, Reduced Ossification (V)	0	0	5 (2.5)	0
Supraoccipital, Reduced Ossification (V)	0	0	2 (1.0)	0
Cervical Vertebral Centra Unossified (V)	83 (40.7)	83 (42.6)	78 (38.8)	83* (52.2)
Thoracic Vertebral Centra Bipartite (V)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.6)
Sternebra Bipartite (V)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	0
Extra Pair of Thoracic Ribs (V)	0	7 (3.6)	14 (7.0)	25*(15.7)
Extra Single Thoracic Rib (V)	8 (3.9)	6 (3.1)	18 (9.0)	12 (7.5)
Focal Thickening of Rib (V)	2 (1.0)	0	0	7* (4.4)
Missing Ribs (M)	0	0	0	1* (0.6)
Shortened Ribs (V)	0	2 (1.0)	0	0
Wavy Ribs (V)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	4* (2.5)
Unossified Proximal Phalanges, Front Paws (V)	61 (29.9)	95 (48.7)	84 (41.8)	63 (39.6)
Unossified Metacarpals, Front Paws (V)	0	0	2 (1.0)	0
Thoracic Vertebral Centra Unossified (V)	0	0	1 (0.5)	1 (0.6)
Lumbar Vertebral Centra Unossified (V)	0	0	0	1 (0.6)
Lumbar Vertebral Arches Unossified (V)	0	0	0	1 (0.6)
Lumbar Vertebral Arches Fused (V)	0	0	0	1 (0.6)
Sacral Vertebral Arches Fused (V)	0	0	0	1 (0.6)
Sacral Vertebral Centrum Unossified (V)	0	0	1 (0.5)	1 (0.6)
Sternebra Unossified (V)	7 (3.4)	10 (5.1)	14 (7.0)	7 (4.4)
Sternebra Asymmetrical (V)	2 (1.0)	4 (2.1)	2 (1.0)	0
Sternebra Reduced Ossification (V)	18 (8.8)	18 (9.2)	13 (6.5)	13 (8.2)
Unossified Proximal Phlalanges, Hind Paws (V)	162 (79.4)	151 (77.4)	153 (76.1)	139* (87.4)
Unossified Metatarsals, Hind Paws (V)	0	0	1 (0.5)	0

*: Considered test article-related, M: Malformation, V: Variation

a: The “total affected fetuses” are less than the total of fetuses with gross, visceral or skeletal anomalies, as some fetuses had findings in more than one of these categories.

C Confidential

2.6.7.13.2　ウサギの胚・胎児発生に関する試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral Embryo-Fetal Development Study of SCH 56592 in Rabbits

Design similar to ICH 4.1.3: Yes **Species/Strain:** Rabbit/Hra:(NZW) **Initial Age:** Approximately 6 months **Date of First Dose:** [redacted] 19[redacted] **Special Features:** NA **NOAEL:** **F_0 Females:** ≥80 mg/kg/day **F_1 Litters:** 20 mg/kg/day	**Duration of Dosing:** Gestation Days 7 through 19 **Day of Mating:** Gestation Day 0 **Day of C-Section:** Gestation Day 30 **Method of Administration:** Oral (gavage) **Vehicle/Formulation:** Posaconazole in 0.4% aqueous methylcellulose	**Study No.** SN [redacted]072 **Location in CTD:** [資料4.2.3.5.2.4: SN[redacted]072] **GLP Compliance:** Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	20	40	80
Dams/Does:				
Toxicokinetics				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ [μg·hr/mL] (% CV)[a]	NC	74.4 (25)	173 (41)	305 (28)
No. Pregnant	19	19	19	19
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	1	12*
Body Weight Gain[b] (%)				
Gestation Day 7 to 19	153 g	+29	+33	-59[c]
Food Consumption	-	-	-	-
Clinical Observations				
Blood in Litter Pan	0	1	1	12
Placentas/Tissues in Litter Pan	0	0	0	5

NZW: New Zealand White, NA: Not applicable, NC: Not able to be calculated due to below the limit of quantitation (0.3 μg/mL), *: Considered test article-related
-: No noteworthy findings
a: Coefficients of variation (% CV) calculated using non-truncated values
b: At end of dosing period. For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.
c: Considered secondary to pregnancy failure.

Confidential

2.6.7.13.2　ウサギの胚・胎児発生に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral Embryo-Fetal Development Study of SCH 56592 in Rabbits　　**Study No:** SN [redacted]072 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	20	40	80
Necropsy Observations	-	-	-	-
Reproductive Parameters				
Mean No. Corpora Lutea	9.2	9.9	9.9	9.8
Mean No. Implantations	8.5	9.6	9.1	9.5
Mean % Preimplantation Loss	6.9	2.6	7.9	2.4
Litters:				
No. Litters Evaluated	19	19	18	5
No. Live Fetuses	161	178	157	38*
Mean No. Resorptions	0.1	0.3	0.8*	7.3*
% Dams with Resorptions	5.3	21.1	26.3	84.2
Mean litter size	8.47	9.37	8.26	2.24*
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	0.6	2.7	9.2*	76.5*
Mean Fetal Body Weight (g)	49.7	48.7	48.7	44.2*
Fetal Sex Ratios				
% Males	46.0	42.1	48.4	63.2
% Females	54.0	57.9	51.6	36.8
Fetal Anomalies:				
Gross External and Visceral/Evaluated	0/161	1/178	0/157	0/38
Skeletal Anomalies[a]/Evaluated	83/161	103/178	123/157*	29/38*
Total Affected Fetuses (Litters)	83 (14)	104 (16)	123 (17)	29 (5)

-: No noteworthy findings, *: Considered test article-related

a: All but one of the anomalies were skeletal variations. This single exception was a fetus in the 40 mg/kg/day group that had a malformation, trifurcated ribs.

C Confidential

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: An Oral Perinatal and Postnatal Developmental Toxicity Study of SCH 56592 in Rats

Design similar to ICH 4.1.2: Yes
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial Age: 12 weeks
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Special Features: None
NOAEL:
F_0 Females: 6 mg/kg/day
F_1 Neonatal Tox: 6 mg/kg/day
F_1 Reproduction: ≥36 mg/kg/day
F_2 Neonatal Tox: ≥36 mg/kg/day

Duration of Dosing: Gestation Day 7 through Lactation Day 20
Day of Mating: Gestation Day 0
Day of Scheduled Necropsy: F_0 Females = Postnatal Day 21
F_1 Females = Lactation Day 4
F_2 Pups = Postnatal Day 4
Method of Administration: Oral (gavage)
Vehicle/Formulation: Posaconazole in 0.4% aqueous methylcellulose
Litters (F_1) Culled: Culled to 4/sex/litter (when possible)

Study No. SN[redacted]266
Location in CTD: [資料4.2.3.5.3.1: SN[redacted]266]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	6	18	36
Dams				
No. Mated	25	25	25	25
No. Pregnant	25	25	23	24
No. Died or Sacrificed Moribund	0	1[a]	3[b]	4
Clinical Observations				
Total Litter Loss	1	0	2	2
Increased Length of Gestation	0	0	3*	4*
Death/Sacrifice Due to Dystocia	0	0	2*	4*
Unscheduled Necropsy Observations				
No. Retained Fetuses (in utero)	0	0	31*	45*
Enlarged Adrenals	0	0	2	2
Scheduled Necropsy Observations				
Enlarged Adrenals	0	0	0	1
Reddened	0	0	0	2

*: Considered test article-related
a: Died prior to posaconazole administration.
b: One female died on gestation day 13. The cause of death was considered to be probably related to an intubation error based on the necropsy and not the test article.

Confidential

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: An Oral Perinatal and Postnatal Developmental Toxicity Study of SCH 56592 in Rats　**Study No:** SN [redacted]266 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	6	18	36
Gestation Body Weight (%[a])		410 g	-1.0	-1.5	+0.5
Lactation Body Weight (%[a])		322 g	0	+2.8	+4.7
Gestation Food Consumption (%[a])		65 g	0	-3.1	-3.1
Lactation Food Consumption (%[a])		58 g	0	0	-5.2
Mean Duration of Gestation (days)		21.8	21.8	22.2	22.3
Abnormal Parturition		0	0	2*	4*
F_1 Litters:	No. Litters Evaluated	25	24	22	22
(Preweaning)	Mean No. Pups/Litter	15.1	15.9	13.3	14.4
	Mean No. Liveborn Pups/Litter	14.4	15.5	12.6*	11.5*
	Postnatal Survival to Weaning				
	% Survival Day 0 (N)	95.7 (25)	97.7 (24)	88.1 (22)*	75.8 (22)*
	% Survival Birth - Day 4[b] (N)	94.0 (25)	96.4 (24)	76.2 (22)*	59.7 (22)*
	% Survival Days 4-21[c] (N)	99.5 (24)	99.5 (24)	99.3 (18)	99.3 (18)
	No. found dead and missing pups	23	15	59	117
	Pup Body Weights (g)				
	Weight on Day 1 (N)	6.9 g (24)	6.7 (24)	7.2 (19)	6.5 (19)
	Weight at Weaning (N)	50.2 g (24)	47.5 (24)	48.1 (18)	44.3 (18)*
	Sex Ratio of Newborns (%)				
	Male	49.0	46.5	49.2	47.3
	Female	51.0	53.5	50.8	52.7
	Pup Clinical Signs	-	-	-	-
	Pup Necropsy Observations				
	Microphthalmia	0	0	0	3*
	Exencephaly	0	0	0	14*
	Anury	0	0	0	1

-: No noteworthy findings, N: Number of litters, *: Considered test article-related
a: At end of gestation or lactation. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
Note: Lactation food consumption measured to Day 14.
b: Survival based on pups alive at birth to Day 4 preculling
c: Survival based on pups alive on Day 4 postculling.

C Confidential

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: An Oral Perinatal and Postnatal Developmental Toxicity Study of SCH 56592 in Rats　　**Study No:** SN [redacted]266 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	6	18	36
F_1 Generation: **Neurobehavioral Evaluation**				
Sensory Function	-	-	-	-
Motor Activity	-	-	-	-
Learning and Memory	-	-	-	-
Developmental Evaluation				
Preputial Separation	-	-	-	-
Vaginal Patency	-	-	-	-
Estrous Cycle	-	-	-	-
Males Used for Breeding	25	25	25	24[a]
Male Mating Index (%)	100	92	92	100
Females Used for Breeding	25	25	25	24
Female Mating Index (%)	100	100	100	100
Females Pregnant (%)	23 (92)	22 (88)	22 (88)	24 (100)
Females Completing Delivery	23	22	22	24
Mean Length of Gestation (Days)	21.8	22.1	21.6	21.8
F_2 Generation: Pups Delivered (total)	328	290	336	328
Number Viable Day 0 (%)	319 (97)	290 (100)	333 (99)	323 (98)
Died Day 0	9	0	3	5
Survivors Day 4 Postpartum (%)	317 (99)	285 (98)	326 (98)	321 (99)
Mean Pups/Litter on Day 4	13.8	13.0	14.8	13.4
Mean Pup Weight Day 1 (g)	6.9	7.2	6.5	7.0
Mean Pup Weight Day 4 (g)	10.0	10.3	9.5	10.2
Sex Ratio of Newborns (%)				
Male	52.1	47.3	48.4	44.3
Female	47.9	52.7	51.6	55.7

-: No noteworthy findings

a: One male in this group was not used for mating as one female died prior to pairing.

C Confidential

2.6.7.15　生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験

2.6.7.15.1　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A three-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Neonatal and Juvenile Rats with a Six-Week Recovery Period

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)	**Duration of Dosing:** Days 7 up to 91 postpartum (F_1 generation), with the exception of Subgroup D	**Study No.** SN [redacted]193
Initial Age: 7 days old at dosing initiation (Day of birth = postpartum Day 0)	**Post-dose Period:** Days 92 up to 134 postpartum	**Location in CTD:** [資料4.2.3.5.4.2: SN[redacted]193]
Date of First Dose: [redacted] [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral (gavage) **Vehicle/Formulation:** 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose	**GLP Compliance:** Yes

Special Features: Bone measurements, behavioral assessment, reproductive/developmental landmark maturation and reproductive assessment including F_2 external and visceral examinations

NOAEL　F_1 : 1 mg/kg/day in males and females

Daily Dose (mg/kg/day)[a]	0 (Control)		1		5		20	
Total Number of F_1 Animals:	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Main Study (A)[b,c]	15	15	15	15	15	15	15	15
Recovery (B)[b,d]	15	15	15	15	15	15	15	15
Reproductive (C)[b,e]	15	15	15	15	15	15	15	15
Exposure Day 21 Postpartum (D)[b,f]	15	15	15	15	15	15	15	15
Toxicokinetics								
Mean Posaconazole $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)[g] Day 21	NC		3,320		23,200		110,000	

M: Male, F: Female, NC: Not able to be calculated due to below the limit of quantitation (10 ng/mL)

a: F_0 generation dams were not dosed; F_1 generation was dosed with posaconazole.

b: 1 pup/sex/litter assigned to each subgroup

c: Subgroup A (dosed Days 7 to 91): Examined for bone measurements (Day 92), behavioral assessment (Days 21, 22, 74-84), gross necropsy (organ weights), histopathology.

d: Subgroup B (dosed Days 7 to 91): Examined for bone measurements (Day 134), gross necropsy (organ weights), histopathology.

e: Subgroup C (dosed Days 7 to 91): Reproductive/developmental landmark maturation (crown-to-rump measurement, vaginal opening, preputial separation), reproductive assessment including F_2 external and visceral examinations, water maze (Days 24-37)

f: Subgroup D (dosed Days 7 to 21): Exposure from posaconazole-dosed rats (3/sex/group), gross necropsy, bone measurements and bone histopathology (Days 21 or 22 – all animals).

g: Mean posaconazole AUC values for males and females combined are shown since systemic exposure to posaconazole was independent of sex.

Confidential

2.6.7.15.1　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A three-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Neonatal and Juvenile Rats with a Six-Week Recovery Period

Study No: SN[redacted]193 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1		5		20	
Total Number of F_1 Animals:	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
F_1 Generation – Pups (pre-weaning)								
Number of Animals Evaluated	15	15	15	15	15	15	15	15
Pre-weaning Mortality	1	0	1[a]	0	0	0	1[a]	1[a]
Clinical Observations								
Wet and/or stained fur, dark or partly closed eyes, and/or anus brown or yellow liquid discharges	0	0	0	1	0	0	6[b]	7[b]
Litter Mean Body Weight[c] (%; Day 21 pp)	63.14 g	60.24 g	-0.6	-1.0	-0.3	-0.5	-1.9	-2.7
Litter Mean Body Weight Gain[c] (%; from Day 7 to 21 pp)	45.27 g	43.07 g	-2.3	-2.3	-1.4	-1.6	-4.1	-4.6
F_1 Males (post-weaning)								
Number of Animals Evaluated	45		45		45		45	
Mortality	0		1[a]		0		1[a]	
Clinical Observations	-		-		-		-	
Mean Body Weight[c] (%; Day 91 pp)	567.6 g		-1.2		-2.3		-0.4	
Mean Body Weight Gain[c] (%; from Day 28 to 91 pp)	460.6 g		-1.6		-2.5		-0.8	
Mean Body Weight[c] (%; Day 133 pp)	678.2 g		+1.5		-2.3		-0.8	
Mean Body Weight Gain[c] (%; from Day 91 to 133 pp)	99.0 g		+11.8		+5.4		-1.1	
Food Consumption	-		-		-		-	
Bone Measurements - Postpartum								
Right Femur Width for Subgroup D (mm; Day 21 or 22)	2.68		2.63		2.56		2.40*[,d]	
Left Femur Width for Subgroup D (mm; Day 21 or 22)	2.68		2.65		2.55		2.37*[,d]	
Right Femur Width for Subgroup A (mm; Day 92)	4.81		4.87		4.95		4.94	
Left Femur Width for Subgroup A (mm; Day 92)	4.87		4.87		4.85		4.95	
Mean Age of Preputial Separation (days)	42.1		41.9		41.3		41.2	

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, pp: Postpartum

a: Due to the lack of dose-response relationship and of macroscopic and microscopic findings, all mortalities were considered incidental and unrelated to posaconazole.

b: Since the observations listed above were seen in pups from only 3/15 litters, the findings were not considered of toxicological significance.

c: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

d: Transient effect; only observed in Subgroup D. Females in Subgroup D had a similar trend of decreased femur width, but the degree of the decrease in the females was less than the males.

Confidential

2.6.7.15.1　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A three-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Neonatal and Juvenile Rats with a Six-Week Recovery Period

Study No: SN[redacted]193 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	1	5	20
Behavioral Assessment				
Motor Activity	-	-	-	-
Sensory Function (Auditory Startle)	-	-	-	-
Learning and Memory (Water Maze)	-	-	-	-
Fertility Assessment				
No. of Males Assessed	15	14	15	15
No. of Males that Mated	14	14	14	15
Hematology				
Red Blood Cell Count (10^6/μL): Subgroup A on Day 42 pp	7.430	6.990*	6.824*	6.957*
Red Blood Cell Count (10^6/μL): Subgroup B on Day 42 pp	7.427	7.298*	7.187*	7.120*
Hemoglobin (g/dL): Subgroup A on Day 42 pp	15.63	14.77*	14.64*	15.16*
Hemoglobin (g/dL): Subgroup B on Day 42 pp	15.45	15.41	15.31	15.40
Hematocrit (%): Subgroup A on Day 42 pp	47.49	44.79*	44.52*	45.21*
Hematocrit (%): Subgroup B on Day 42 pp	46.45	46.34	46.48	45.98
Mean Corpuscular Volume (MCV; fL): Subgroup A on Day 42 pp	63.95	64.18*	65.33*	65.03*
MCV: Subgroup B on Day 42 pp	62.60	63.47*	64.84*	64.61*
Serum Chemistry				
Cholesterol (mg/dL): Subgroup A on Day 42 pp	69.1	73.1	79.1	90.8*
Cholesterol (mg/dL): Subgroup B on Day 42 pp	68.9	71.0	77.5	94.7*
Cholesterol (mg/dL): Subgroup A on Day 92 pp	61.8	61.5	70.7	85.1*
Sodium (mmol/L): Subgroup A on Day 42 pp	146.5	146.1	146.9	148.2*
Sodium (mmol/L): Subgroup B on Day 42 pp	145.6	145.3	148.1*	148.1*
Potassium (mmol/L): Subgroup A on Day 92 pp	4.869	5.056	4.926	4.494*
Chloride (mmol/L): Subgroup A on Day 92 pp	101.8	101.7	101.7	99.1*
Albumin (g/dL) : Subgroup A on Day 92 pp	3.91	3.91	3.79	3.81
Globulin (g/dL) : Subgroup A on Day 92 pp	2.00	2.04	1.98	1.85
Total Protein (g/dL): Subgroup A on Day 92 pp	5.91	5.94	5.77	5.67*
Urinalysis	-	-	-	-

-: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, pp: Postpartum

Confidential

2.6.7.15.1　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A three-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Neonatal and Juvenile Rats with a Six-Week Recovery Period

Study No: SN [redacted]193 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	1	5	20
Organ Weights[a] (%): Subgroup A				
Adrenal	0.07438 g	+5	+14*	+28*
Heart	1.6097 g	-1	+2	+14*
Kidney	3.3331 g	0	+2	+13*
Spleen	0.9263 g	-5	+4	+10*
Testis	3.6187 g	+3	+1	+11*
Organ Weights[a] (%): Subgroup B				
Testis	3.6860 g	+5	+5	+14*
Gross Pathology				
Adrenal				
-enlarged: Subgroup A	0/15	0/15	0/15	2/15*
Histopathology: Subgroup A				
Adrenal				
-Hypertrophy: cortical				
Minimal	0/15	0/15	4/15*	6/15*
-Vacuolation: zona fasciculata				
Minimal	0/15	10/15*	5/15*	1/15*
Slight	0/15	0/15	9/15*	13/15*
Moderate	0/15	0/15	0/15	1/15*
Bone Marrow				
-Hypercellularity: hematopoietic				
Minimal	0/15	0/1	1/15*	6/15*
Kidney				
-Dilatation: tubular				
Minimal	0/15	1/15*	3/15*	7/15*

*: Considered test article-related, # / #: number affected/number examined, unless otherwise noted

a: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown for the absolute organ weights.

Confidential

2.6.7.15.1　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A three-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Neonatal and Juvenile Rats with a Six-Week Recovery Period

Study No: SN [redacted]193 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	1	5	20
Liver				
-Vacuolation: hepatocellular				
Minimal	1/15	0/15	5/15*	7/15*
Slight	0/15	0/15	0/15	2/15*
Lung				
-Macrophage accumulation				
Minimal	2/15	0/1	5/15*	7/15*
F_1 Females (post-weaning)				
Number of Animals Evaluated	45	45	45	45
Clinical Observations				
Masses at ventral region	0	0	2[a]	0
Mortality	0	1[b]	1[b]	1[b]
Mean Body Weight[c] (%; Day 35 pp)	146.1 g	-0.8	-0.6	+2.1
Mean Body Weight[c] (%; Day 91 pp)	310.0 g	-0.6	+2.5	+4.9*[,d]
Mean Body Weight Gain[c] (%; from Day 28 to 91 pp)	207.1 g	+1.1	+6.1	+9.4*[,d]
Mean Body Weight[c] (%; Day 133 pp)	360.8 g	-0.1	+1.8	+9.3*[,d]
Mean Body Weight Gain[c] (%; from Day 91 to 133 pp)	48.0 g	-15.2	-7.3	+7.9*[,d]
Food Consumption (Day 28 - 91 pp or Day 91 to 131 pp)	-	-	-	-
Bone Measurements – Postpartum				
Right Femur Width for Subgroup D (mm; Day 21 or 22)	2.59	2.56	2.49	2.43*
Left Femur Width for Subgroup D (mm; Day 21 or 22)	2.59	2.56	2.48	2.41*
Right Femur Width for Subgroup A (mm; Day 92)	4.06	4.08	4.02	3.85*
Left Femur Width for Subgroup A (mm; Day 92)	4.11	4.06	4.05	3.87*
Mean Vaginal Opening				
Day of Development (pp)	32.2	31.4	30.9	30.1*
Body Weight on Day of Development (g)	122.7	117.0	117.5	111.7*

*: Considered test article-related,　# / #: number affected/number examined, unless otherwise noted, pp: Postpartum

a: Tumors were detected in these females; one with mammary adenocarcinoma and the other with salivary gland carcinoma. Due to the lack of dose-response relationship and a few occurrences, its relationship to test article administration was uncertain.

b: Due to the lack of dose-response relationship and of macroscopic and microscopic findings, all mortalities were considered incidental and unrelated to posaconazole.

c: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

d: The change was not considered adverse or toxicologically significant.

C Confidential

2.6.7.15.1　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A three-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Neonatal and Juvenile Rats with a Six-Week Recovery Period

Study No: SN[redacted]193 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	1	5	20
Behavioral Assessment				
Motor Activity	-	-	-	-
Sensory Function (Auditory Startle)	-	-	-	-
Learning and Memory (Water Maze)	-	-	-	-
Hematology				
Red Blood Cell Count (10^6/μL): Subgroup A on Day 42 pp	7.703	7.451*	7.124*	6.955*
Red Blood Cell Count (10^6/μL): Subgroup B on Day 42 pp	7.946	7.411*	7.092*	7.194*
Hemoglobin (g/dL): Subgroup A on Day 42 pp	15.89	15.39*	15.11*	15.09*
Hemoglobin (g/dL): Subgroup B on Day 42 pp	16.17	15.37*	15.00*	15.39*
Hematocrit (%): Subgroup A on Day 42 pp	46.42	45.53*	44.47*	44.05*
Hematocrit (%): Subgroup B on Day 42 pp	47.67	45.51*	43.71*	44.93*
Mean Corpuscular Volume (MCV; fL): Subgroup A on Day 42 pp	60.27	61.15*	62.47*	63.39*
MCV (fL): Subgroup B on Day 42 pp	59.99	61.39*	61.70*	62.63*
Serum Chemistry				
Cholesterol (mg/dL): Subgroup A on Day 42 pp	67.2	76.3	83.7*	92.9*
Cholesterol (mg/dL): Subgroup B on Day 42 pp	76.1	77.0	87.3*	93.1*
Cholesterol (mg/dL): Subgroup A on Day 92 pp	74.9	77.3	82.4	97.5*
Sodium (mmol/L): Subgroup A on Day 42 pp	145.5	145.7	146.4	147.7*
Sodium (mmol/L): Subgroup B on Day 42 pp	145.0	145.9	146.1	147.8*
Sodium (mmol/L): Subgroup A on Day 92 pp	142.9	142.9	143.6	145.1*
Potassium (mmol/L): Subgroup A on Day 92 pp	4.515	4.541	3.861*	3.259*
Chloride (mmol/L): Subgroup A on Day 92 pp	103.9	103.9	100.9*	96.7*
Albumin (g/dL) : Subgroup A on Day 92 pp	4.31	4.22	4.26	4.16*
Globulin (g/dL) : Subgroup A on Day 92 pp	1.74	1.75	1.72	1.71*
Total Protein (g/dL): Subgroup A on Day 92 pp	6.05	5.97	5.99	5.88*
Urea (mg/dL): Subgroup A on Day 92 pp	13.90	13.45	12.81	16.11*
Creatinine (mg/dL): Subgroup A on Day 92 pp	0.33	0.32	0.36	0.38*

-: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, pp: Postpartum

C Confidential

2.6.7.15.1　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A three-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Neonatal and Juvenile Rats with a Six-Week Recovery Period

Study No: SN [redacted]193 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	1	5	20
Urinalysis				
Specific Gravity: Subgroup A on Day 90 pp	1.0406	1.0460	1.0398	1.0244*
Urine Volume (mL): Subgroup A on Day 91 pp	3.41	2.27	4.40*	6.81*
Osmolality (mOsm/kg H_20): Subgroup A on Day 91 pp	1892.7	1915.9	1675.7*	1118.8*
Organ Weights[a] (%): Subgroup A				
Adrenal	0.07027 g	+16*	+41*	+84*
Heart	1.0389 g	-1	+5	+24*
Kidney	1.9986 g	-2	+5	+41*
Liver	7.5475 g	-5	+3	+19*
Ovary	0.10239 g	+3	+5	+18*
Pituitary	0.01337 g	+10*	+17*	+12*
Spleen	0.5903 g	+3	+7	+28*
Organ Weights[a] (%): Subgroup B				
Adrenal	0.06643 g	-1	+5	+13*
Heart	1.1149 g	-3	-3	+11*
Kidney	2.0639 g	0	+1	+15*
Spleen	0.5892 g	+5	+4	+12*
Gross Pathology: Subgroup A				
Adrenal				
-enlarged	0/15	0/15	4/15*	13/16*[,b]
Subcutaneous Tissue				
-Mass	0/15	1/15[c]	2/15[c]	0/16

*: Considered test article-related, # / #: number affected/number examined, unless otherwise noted, pp: Postpartum
a: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown for the absolute organ weights.
b: One female originally assigned to Subgroup B was included here because this animal died prior to the end of dosing period.
c: Tumors were detected in these females; two with mammary adenocarcinoma (one from the 1 mg/kg/day dose group and one from the 5 mg/kg/day dose group) and the other with salivary gland carcinoma. Due to the lack of dose-response relationship and a few occurrences, its relationship to test article administration was uncertain.

Confidential

2.6.7.15.1　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A three-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Neonatal and Juvenile Rats with a Six-Week Recovery Period

Study No: SN [redacted]193 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	1	5	20
Histopathology: Subgroup A				
Adrenal				
-Hypertrophy: cortical				
Minimal	0/15	0/15	11/15*	8/16*,a
Slight	0/15	0/15	0/15	6/16*,a
-Vacuolation: zona fasciculata				
Minimal	0/15	1/15*	11/15*	5/16*,a
Slight	0/15	0/15	3/15*	9/16*,a
Moderate	0/15	0/15	0/15	1/16*,a
Bone Marrow				
-Hypercellularity: hematopoietic				
Minimal	0/15	0/0	1/15	10/16*,a
Heart				
-Infiltration: mixed cell				
Minimal	4/15	0/0	4/15	11/16*,a
Slight	0/15	0/0	0/15	1/16*,a
Kidney				
-Dilatation: tubular				
Minimal	0/15	1/15	2/15*	11/16*,a
Slight	0/15	0/15	0/15	3/16*,a
Liver				
-Vacuolation: hepatocellular				
Minimal	2/15	1/15*	5/15*	14/16*,a
Slight	0/15	0/15	0/15	1/16*,a
-Inflammation				
Minimal	4/15	2/2	2/15	7/16*,a

*: Considered test article-related,　　# / #: number affected/number examined, unless otherwise noted

a: One female originally assigned to Subgroup B was included here because this animal died prior to the end of dosing period.

Confidential

2.6.7.15.1　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A three-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Neonatal and Juvenile Rats with a Six-Week Recovery Period

Study No: SN [redacted]193 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	1	5	20
Lung				
-Macrophage accumulation				
Minimal	3/15	0/0	4/15*	9/16*,[a]
Ovary				
-Vacuolation: interstitial cell				
Minimal	0/15	0/15	0/15	5/16*,[a]
Slight	0/15	0/15	0/15	8/16*,[a]
Spleen				
-Hematopoiesis/extramedullary: increased				
Minimal	1/15	0/0	3/15*	6/16*,[a]
Slight	0/15	0/0	0/15	1/16*,[a]
Mammary Gland				
-Adenocarcinoma	0/15	1/15[b]	1/15[b]	0/16 [a]
Salivary Gland				
-Carcinoma	0/15	0/15	1/15[b]	0/16 [a]
Histopathology: Subgroup B				
Adrenal				
-Angiectasis				
Minimal	0/15	0/15	2/15*	11/15*
Slight	0/15	0/15	0/15	1/15*
Liver				
-Vacuolation: hepatocellular				
Minimal	2/15	0/2	4/15*	6/15*

*: Considered test article-related, # / #: number affected/number examined, unless otherwise noted
a: One female originally assigned to Subgroup B was included here because this animal died prior to the end of dosing period.
b: Due to the lack of dose-response relationship and a few occurrences, its relationship to test article administration was uncertain.

Confidential

2.6.7.15.1　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A three-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Neonatal and Juvenile Rats with a Six-Week Recovery Period

Study No: SN [redacted]193 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	1	5	20
Fertility Assessment				
No. of Females Assessed	15	14	15	15
Mean No. Days Prior to Mating	4.2	3.2	3.6	2.6
No. of Females Sperm-Positive	14	14	14	15
No. Pregnant	12	12	12	13
Mean Gestation Body Weight Change[a] (%; from GD 0 to 21)	148.5 g	+18.6	+12.6	+14.3
Mean Lactation Body Weight Change[a] (%; from LD 0 to 7)	14.5 g	+57.2	-37.9	-2.1
Reproductive Parameters				
Mean No. of Implantation Scars/Litter	14.7	16.7	15.0	16.5
Mean No. of Live Pups at Birth/Litter	14.1	15.3	13.8	15.0
Mean No. of Dead Pups at Birth/Litter	0.1	0.3	0.3	0.2
Live Birth Index (%)	94.93	91.64	92.35	90.71
F_2 Litters:				
Change in Pup Body Weights[b] (%; from Day 0 to 7 pp)	8.84 g	-9.62	+5.32	-3.28
Pup Sex Ratios (M:F, Mean %)	45.4:54.6	55.0:45.0	49.0:51.0	49.7:50.3
Pup Clinical Observations	-	-	-	-
Pup Necropsy Observations	-	-	-	-

-: No noteworthy findings, GD: Gestation Day, LD: Lactation Day, pp: Postpartum
a: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.
b: For controls, group means (combined males and females) are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

Confidential

2.6.7.15.2　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Week Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Neonatal and Juvenile Rats

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial Age: 7 days
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: NA
NOAEL: 1 mg/kg/day

Duration of Dosing: 12 Weeks (Days 7 to 91 post partum)
Duration of Postdose: None
Method of Administration: Oral (gavage)
Vehicle/Formulation: 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose

Study No. SN[redacted]005
Location in CTD: [資料4.2.3.5.4.3: SN[redacted]005]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1		5		20	
Number of Toxicity Animals	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48
Number of Satellite Animals	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
Toxicokinetics								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)								
Day 21 post partum	NC	NC	4460		26000		148000	
Noteworthy Findings								
Mortality	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight[a]	67.90	64.45	63.66	61.57	59.83	57.10	60.46	57.05
Body Weight Gain[b]	47.47	45.06	43.83	42.50	41.11	39.14	41.72	39.27
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Development of Vaginal Opening	-	-	-	-	-	-	-	-

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, NC: Not able to be calculated due to below the limit of quantitation (10 ng/mL), -: No noteworthy findings
a: Day 21 post partum.
b: Gain during the Day 7 to 21 post partum.

Confidential

2.6.7.15.2　幼若ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Week Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 56592 in Neonatal and Juvenile Rats **Study No:** SN [redacted]005 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1		5		20	
Number of Toxicity Animals	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48
Organ Weights (absolute)[a]								
Epididymis	1.3324	NA	1.3121	NA	1.3319	NA	1.3946*	NA
Testis	3.7791	NA	3.8207	NA	3.8738	NA	3.9849*	NA
Gross Pathology								
Adrenal Glands								
-Enlarged	0/47	0/47	0/47	0/47	1/48*	3/48*	1/47*	2/48*
Histopathology[b]								
Adrenal Glands								
-Cortical hypertrophy	0/47	0/47	0/47	0/47	1/48*	3/48*	1/47*	2/48*
-Vacuolation of the zona fasciculata	0/47	0/47	0/47	0/47	1/48*	1/48*	1/47*	2/48*
Kidney								
-Tubular dilatation	0/47	0/47	0/47	0/47	0/48	0/48	0/47	5/48*
Ovary								
-Interstitial cell vacuolation	NA	0/47	NA	0/47	NA	0/48	NA	7/48*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable
a: Organ weight determinations were limited to the epididymides and testis from all surviving males.
b: Histopathological evaluation was limited to the salivary and mammary glands, and macroscopic abnormalities.

Confidential

2.6.7.15.3　幼若イヌの9ヵ月間経口投与神経毒性及び回復性試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Nine-Month Oral (Gavage) Neurotoxicity Study of SCH 56592 with a Three-Month Postdose Period in Juvenile Beagle Dogs

Species/Strain: Dog/Beagle
Initial Age: 4 days
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: 273 days[a]
Duration of Postdose: 91 days
Method of Administration: Oral (gavage)
Vehicle/Formulation: 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose
Study No. SN [redacted]194
Location in CTD: [資料4.2.3.5.4.5: SN[redacted]194]
GLP Compliance: Yes
Special Features: Neurobehavioral assessment of toxicology animals
NOAEL: 15 mg/kg/day in males; not determined in females

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		60	
Number of Toxicity Animals[b]	M:10	F:8	M:10	F:8	M:11	F:9	M:11	F:9
Number of Toxicokinetic Animals[a,c]	M:6	F:5	M:6	F:4	M:6	F:4	M:5	F:4
Toxicokinetics[d]								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)								
PND 4	NC		7740		16500		32700	
PND 32	1560[e]		32300		75900		121000	
PND 102	NC		11200		30000		49800	
PND 263	NC		17500		53000		113000	

M: Male, F: Female, NC: Not able to be calculated due to below the limit of quantitation (20 ng/mL), PND: Postnatal Day

a: Animals assigned to the toxicokinetic portion were dosed on PND 4 through PND 32.

b: At least four dogs (F1)/sex/group were assigned to the primary necropsy on PND 277. The remaining ≤3 dogs/sex/group were assigned to a 91-day recovery period and subsequent necropsy on PND 368.

c: These F1 pups were designated for toxicokinetic analysis only and were removed from study following the final blood collection for toxicokinetics on PND 33. (Animals were returned to the lactating female, but were no longer dosed.)

d: Mean posaconazole AUC values for males and females combined are shown since systemic exposure to posaconazole was independent of sex. Values for PND 4 and 32 are based on plasma concentration data from toxicokinetic animals. Values for PND 102 and 263 are based on plasma concentration data from toxicology animals.

e: Control animals only on PND 32 had quantifiable posaconazole plasma concentrations and the mean systemic exposure to posaconazole in these animals was approximately 20% of the mean systemic exposure for the 5 mg/kg/day dose group on PND 4. An investigation did not yield the source of posaconazole plasma concentrations found in this group on PND 32.

Confidential

2.6.7.15.3　幼若イヌの9ヵ月間経口投与神経毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Nine-Month Oral (Gavage) Neurotoxicity Study of SCH 56592 with a Three-Month Postdose Period in Juvenile Beagle Dogs

Study No: SN [redacted]194 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		60	
Number of Toxicity Animals	M:10	F:8	M:10	F:8	M:11	F:9	M:11	F:9
Noteworthy Findings								
Mortality: Toxicology Animals	0	0	0	0	1[a]	2[b]	2[a]	2[a]
Mortality: Toxicokinetic Animals	0	1[a]	0	0	1[a]	0	0	0
Body Weight[c] (%)	9.69 kg	9.11 kg	-5.4	-19.3*	-1.0	-20.0*	-12.4*	-21.8*
Body Weight Gain[d] (kg)	9.33	8.76	8.81	7.01*	9.24	6.94*	8.13*	6.77*
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Gums, pale	0/10	0/8	0/10	0/8	0/11	0/9	4/11*	1/9*
Eye, clear discharge - left	8/10	7/8	10/10*	8/8*	10/11*	7/9*	9/11*	7/9*
Eye, clear discharge - right	7/10	7/8	10/10*	8/8*	10/11*	7/9*	9/11*	7/9*
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurobehavioral Assessments[e]								
Systolic pressure (mm Hg) (mean)								
PND 108	136.4	-	140.8	-	133.9	-	170.4*	-
PND 269	140.3	-	145.8	-	152.0	-	196.3*	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, PND: Postnatal Day

a: Incidental mortality related to dosing trauma

b: Incidental mortality; death of one female (PND 4) considered related to dosing trauma. Death of second female (PND 17) considered incidental due to absence of remarkable or persistent clinical signs of toxicity and a necropsy finding (coccidial parasites in the ileum and colon mucosa) not observed in other animals.

c: At end of dosing period. For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

d: Mean absolute change from PND 4 to PND 276

e: The following parameters were evaluated on PND 108, 269, and 361:
Home Cage Observations, Open Field Observations, and Functional Observations and Measurements (Respiration rate, Respiration pattern, Perineal reflex, Rectal temperature, Blood pressure and heart rate, Cliff avoidance, Pinna reflex, Pupillary reflex, Pupillary size, Nystagmus, Palpebral reflex, Righting reflex, Triceps reflex, Patellar reflex, Pinch reflex, Proprioceptive positioning, Posterior extensor thrust, Wheel barrowing, Hemistanding/hemiwalking, Capillary refill time, Jaw and tongue examination, Gag reflex, Auditory response, Menace reaction)

C Confidential

2.6.7.15.3　幼若イヌの9ヵ月間経口投与神経毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Nine-Month Oral (Gavage) Neurotoxicity Study of SCH 56592 with a Three-Month Postdose Period in Juvenile Beagle Dogs

Study No: SN [redacted]194 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		60	
Number of Toxicity Animals	M:10	F:8	M:10	F:8	M:11	F:9	M:11	F:9
Diastolic pressure (mm Hg) (mean)								
PND 108	91.4	-	99.4	-	81.1	-	119.7*	-
PND 269	82.9	-	89.7	-	72.1	-	131.1*	-
Mean arterial pressure (mm Hg) (mean)								
PND 108	108.6	-	115.3	-	103.0	-	137.1*	-
PND 269	103.6	-	111.7	-	105.3	-	152.8*	-
Hematology								
Platelets (thous/µL)								
PND 32	418	441	393*	360*	356*	280*	363*	282*
Platelet volume (fL)								
PND 32	-	19.26	-	21.64	-	22.60*	-	23.61*
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)								
PND 109	34.4	34.1	34.1	33.9	34.1	33.9	33.4*	33.2*
PND 270	35.2	35.3	35.1	35.4	34.9	35.1	34.5*	34.5*
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry								
Alkaline phosphatase (U/L)								
PND 32	161	157	193*	205*	203*	201*	186*	208*
PND 109	175	161	192*	191*	198*	184*	196*	199*
PND 270	61	56	66	61	62	67	79*	85*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, PND: Postnatal Day

C Confidential

2.6.7.15.3　幼若イヌの9ヵ月間経口投与神経毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Nine-Month Oral (Gavage) Neurotoxicity Study of SCH 56592 with a Three-Month Postdose Period in Juvenile Beagle Dogs

Study No: SN [redacted]194 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		60	
Number of Toxicity Animals	M:10	F:8	M:10	F:8	M:11	F:9	M:11	F:9
Alanine aminotransferase (U/L)								
PND 109	33	39	36	42	41*	49*	51*	55*
PND 270	49	43	50	47	49	54*	107*	89*
Triglycerides (mg/dL)								
PND 270	29	31	28*	28*	24*	24*	19*	24*
Urinalysis/Urine Chemistry								
Specific Gravity								
PND 270	1.027	1.026	1.019	1.020	1.024	1.011*	1.005*	1.008*
Total volume (mL)								
PND 270	295.5	230.5	243.3	269.8	289.9	351.6*	665.1*	582.9*
Osmolality (mOsm/kg)								
PND 270	1081	1109	970	851	963	770*	451*	455*
Gross Pathology								
Lung								
- area(s), white	0/7	0/5	0/7	1/5*	0/7	2/4*	4/6*	3/4*
Histopathology[a,b]								
Ileum								
- macrophages, vacuolated, lamina propria								
minimal	0/7	0/5	0/7	0/5	1/7*	0/4	4/6*	4/4*
mild	0/7	-	0/7	-	0/7	-	2/6*	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, PND: Postnatal Day

a: The following organs/tissues were examined microscopically: the brain (cerebrum and cerebellum with pons/medulla), ileum - Auerbach's plexus, colon - Auerbach's plexus, lungs (including bronchi, fixed by inflation with fixative), colon (including Peyer's patches), ileum (including Peyer's patches), peripheral nerve (sciatic), skeletal muscle (biceps femoris), spinal cord (thoracic) tissues collected from dogs in the control and high-dose groups at the primary necropsy, as well as dogs that died; the lung, colon (including Peyer's patches), ileum (including Peyer's patches), and Auerbach's plexus (colon and ileum) were examined for dogs in the 5 and 15 mg/kg/day groups at the primary necropsy and all animals at the recovery necropsy; the larynx/pharynx, trachea, esophagus, and lungs were examined as appropriate for signs of gavage error from animals that were found dead or euthanized *in extremis*; and gross findings were examined from all dogs.

b: All test article-related histopathology findings were considered non-adverse.

C Confidential

2.6.7.15.3　幼若イヌの9ヵ月間経口投与神経毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Nine-Month Oral (Gavage) Neurotoxicity Study of SCH 56592 with a Three-Month Postdose Period in Juvenile Beagle Dogs

Study No: SN [redacted]194 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		60	
Number of Toxicity Animals	M:10	F:8	M:10	F:8	M:11	F:9	M:11	F:9
Peyer's patch (ileum, colon)								
- macrophages, vacuolated								
minimal	0/7	0/5	4/7*	3/5*	1/7*	4/4*	1/6*	1/4*
mild	0/7	0/5	0/7	0/5	5/7*	0/4	1/6*	3/4*
moderate	0/7	-	0/7	-	0/7	-	4/6*	-
Lung								
- macrophages, vacuolated								
minimal	0/7	0/5	1/7*	1/5*	1/7*	3/4*	4/6*	3/4*
mild	0/7	0/5	0/7	0/5	0/7	0/4	2/6*	1/4*
Auerbach's plexus - colon								
- vacuolation, cytoplasmic, neurons								
minimal	0/7	0/5	0/7	0/5	2/7*	2/4*	0/6	2/4*
mild	0/7	0/5	0/7	0/5	1/7*	1/4*	5/6*	2/4*
moderate	0/7	-	0/7	-	0/7	-	1/6*	-
Auerbach's plexus - ileum								
- vacuolation, cytoplasmic, neurons								
minimal	0/7	0/5	1/7*	0/5	5/7*	3/4*	0/6	1/4*
mild	-	0/5	-	0/5	-	1/4*	-	3/4*
moderate	0/7	-	0/7	-	0/7	-	6/6*	-
Brain								
- vacuolation, cytoplasmic, neurons								
mild	-	0/0	-	0/0	-	0/2	-	1/2*[a]

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, PND: Postnatal Day
a: Observed only in one animal that died on PND 35.

Confidential

2.6.7.15.3　幼若イヌの9ヵ月間経口投与神経毒性及び回復性試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A Nine-Month Oral (Gavage) Neurotoxicity Study of SCH 56592 with a Three-Month Postdose Period in Juvenile Beagle Dogs

Study No: SN [redacted]194 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		5		15		60	
Number of Toxicity Animals	M:10	F:8	M:10	F:8	M:11	F:9	M:11	F:9
Postdose Evaluation (PND 277-368):								
Number Evaluated	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Body Weight[a] (%)	10.11 kg	8.63 kg	-4.2	-17.7	-1.1	-12.6	-6.5	-10.6
Body Weight Gain[b] (kg)	0.724	0.492	0.518	0.372	0.790	0.510	1.050	0.694
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurobehavioral Assessments[c]	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis/Urine Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology (PND 368)	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (PND 368)								
Auerbach's plexus - colon								
- vacuolation, cytoplasmic, neurons minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3*	0/3	1/3*
Auerbach's plexus - ileum								
- vacuolation, cytoplasmic, neurons minimal	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3*	0/3	2/3*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related, PND: Postnatal Day

a: At end of recovery period. For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

b: Mean absolute change from PND 276 to PND 367.

c: The following parameters were evaluated on PND 361:
Home Cage Observations, Open Field Observations, and Functional Observations and Measurements (Respiration rate, Respiration pattern, Perineal reflex, Rectal temperature, Blood pressure and heart rate, Cliff avoidance, Pinna reflex, Pupillary reflex, Pupillary size, Nystagmus, Palpebral reflex, Righting reflex, Triceps reflex, Patellar reflex, Pinch reflex, Proprioceptive positioning, Posterior extensor thrust, Wheel barrowing, Hemistanding/hemiwalking, Capillary refill time, Jaw and tongue examination, Gag reflex, Auditory response, Menace reaction)

Confidential

2.6.7.15.4　幼若イヌの6週間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用溶液）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: An Age-Targeted 6-Week Intravenous Injection Toxicity Study of Posaconazole (MK-5592) With a Five-Month Postdose Period in Juvenile Beagle Dogs

Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Postdose:** 5 months	**Study No.** TT #[redacted]-9018
Initial Age: 14 days old at start of dosing	**Method of Administration:** Injection via jugular or cephalic vein	**Location in CTD:** [資料4.2.3.5.4.6: tt[redacted]9018]
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Dosing volume:** 5 mL/kg	**GLP Compliance:** Yes
Duration of Dosing: Day 14 to 56 post partum	**Vehicle/Formulation:** 5% dextrose in sterile water for injection	
Special Features: Observation battery and neurological examination		
NOAEL: Not determined.		

Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle Control)		0 (IV Solution Placebo)		10 (Posaconazole)	
Number of Animals	M:8	F:8	M:8	F:8	M:8	F:8
Toxicokinetics						
Day 50 post partum						
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	NC	NC	NC	NC	286	246
C_{max} (µM)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	15.1	13.1
T_{max} (hr)	NC	NC	NC	NC	1.0	1.0

M: Male, F: Female, IV: Intravenous, NC: Not able to be calculated due to below the limit of quantitation, BLQ: below the limit of quantitation of the assay (20 ng/mL)

Confidential

2.6.7.15.4　幼若イヌの6週間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用溶液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: An Age-Targeted 6-Week Intravenous Injection Toxicity Study of Posaconazole (MK-5592) With a Five-Month Postdose Period in Juvenile Beagle Dogs

Study No: TT #[redacted]-9018 (Continued)

Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle Control)		0 (IV Solution Placebo)		10 (Posaconazole)	
Number of Animals	M:8	F:8	M:8	F:8	M:8	F:8
Noteworthy Findings						
Died or Euthanized Moribund	0	1	0	0	1[a]	0
Body Weight Gains (%[b]) – main – Days 14-56 post partum	2322.4 g	2076.7 g	[-12]	[-13]	[-35***]	[-26*]
Body Weight Gains (%[b]) – recovery – Days 56-196 post partum	6.05 kg	4.70 kg	8.3	10.6	[-21.8*]	[-4.7]
Food Consumption	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology - main (incidence)						
Serous ocular discharge	3	2	1	2	[5]	[6]
Ophthalmology - recovery	-	-	-	-	-	-
Observational Battery	-	-	-	-	-	-
Neurological Examination	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations – main (incidence)						
Thin	0	0	0	0	[2]	0
Prominent backbone	0	0	0	0	[2]	0
Eyes partly closed	0	1	0	0	[1]	0
Breathing labored	0	0	0	0	[1]	0
Fur staining	0	0	0	0	[4]	[4]
Liquid/foamy material	0	0	0	0	[5]	[3]

M: Male, F: Female, IV: Intravenous, []: Considered test article-related, -: No noteworthy findings, *: $p \leq 0.05$, ***: $p \leq 0.001$ (Dunnett)

a: One male was euthanized in extremis on Day 58 post partum due to its poor and deteriorating condition. Histopathological finding of marked lobar pulmonary inflammation was determined to be the reason for moribundity. The lung findings in the male were considered to be incidental and not related to posaconazole.

b: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

C Confidential

2.6.7.15.4　幼若イヌの6週間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用溶液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: An Age-Targeted 6-Week Intravenous Injection Toxicity Study of Posaconazole (MK-5592) With a Five-Month Postdose Period in Juvenile Beagle Dogs　**Study No:** TT #[redacted]-9018 (Continued)

Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle Control)		0 (IV Solution Placebo)		10 (Posaconazole)	
Number of Animals	M:8	F:8	M:8	F:8	M:8	F:8
Clinical Observations – recovery	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry - Week 7[a]						
Aspartate aminotransferase (U/L) (%)	33.8	32.3	-3.6	-1.5	5.9	[38.1]
Alanine aminotransferase (U/L) (%)	33.4	27.9	-20.7	-10.4	[105.4]	[301.1]
Alkaline phosphatase (U/L) (%)	121.9	128.7	26.2	22.0	[40.5*]	[43.8]
Creatinine (mg/dL) (%)	0.30	0.34	16.7	2.9	[-53.3*]	[-61.8#/#]
Total protein (g/dL) (%)	4.51	4.46	-5.5*	-1.8	[-9.1***]	[-6.7**]
Albumin (A) (g/dL) (%)	3.15	3.09	-5.4*	-1.6	[-16.2***]	[-12.6***]
Globulin (G) (g/dL) (%)	1.36	1.37	-5.1	-2.2	[7.4]	[6.6**]
A/G ratio	2.33	2.24	0.4	0.9	[-22.3***]	[-17.0***]
Calcium (mg/dL)	11.94	11.79	-1.6	-0.3	[-4.1**]	[-4.7**]
Clinical Chemistry - Week 28	-	-	-	-	-	-
Organ Weight[b] **– main (%)**						
Adrenal glands	0.74 g	0.76 g	-10	-16	[80**]	[72***]
Thyroid gland	1.02 g	0.73 g	-41**	-14*	-32*	[27***]
Organ Weight - recovery	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology - main (incidence)						
Number examined	4	4	4	4	4	4
Brain, Ventricle, dilatation	0	0	0	0	[3]	[2]

M: Male, F: Female, IV: Intravenous, []: Considered test article-related, -: No noteworthy findings, *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$, ***: $p \leq 0.001$ (Dunnett), #/#: $p \leq 0.01$ (Dunn)

a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

b: Percent differences from concurrent vehicle controls of organ weight relative to brain weight are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences). All other variations in organ weights were of the type seen in untreated dogs in this laboratory and were unrelated to the test item. Some changes were statistically significant ($p < 0.05$), but were not considered related to the test item.

Confidential

2.6.7.15.4　幼若イヌの6週間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用溶液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: An Age-Targeted 6-Week Intravenous Injection Toxicity Study of Posaconazole (MK-5592) With a Five-Month Postdose Period in Juvenile Beagle Dogs

Study No: TT #[redacted]-9018 (Continued)

Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle Control)		0 (IV Solution Placebo)		10 (Posaconazole)	
Number of Animals	M:8	F:8	M:8	F:8	M:8	F:8
Gross Pathology – recovery	-	-	-	-	-	-
Histopathology - main (incidence)						
Number examined	4	4	4	4	4	4
Vacuolation, neuronal						
Brain	0	0	0	0	[4]	[4]
Spinal cord	0	0	0	0	[1]	0
Small intestine	0	0	0	0	[3]	[2]
Large Intestine	0	0	0	0	0	[1]
Urinary bladder	0	0	0	0	[3]	0
Vacuolation histiocytic						
Spleen	0	0	0	0	[4]	[4]
Lymph node (Vacuolation)	0	0	0	0	[4]	[4]
Peyer’s patch	0	0	0	0	[3]	[4]
Thymus	0	0	0	0	[4]	[4]
Lung						
Alveoli: accumulation, macrophages	0	0	0	0	[3]	[4]
Brain						
Ventricle, dilatation	0	0	0	0	[3]	[2]
Adrenal glands						
Zona glomerulosa, atrophy	0	0	0	0	[4]	[4]
Zona fasciculata, hyperplasia	0	0	0	0	[4]	[4]
Thyroid glands						
Colloid, increased amount	0	0	0	0	0	[4]
Kidney						
Tubule, vacuolation, focal epithelial	0	0	4	4	4	4
Histopathology – recovery (incidence)						
Number examined	4	3	4	4	3	4
Kidney						
Tubule, vacuolation, focal epithelial	0	0	0	2	1	2

M: Male, F: Female, IV: Intravenous, -: No noteworthy findings, []: Considered test article-related

Confidential

2.6.7.15.5　離乳後幼若イヌの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用溶液）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous Toxicity Study in Post-Weaning Juvenile Dogs with a 9-Week Treatment-Free Period

Species/Strain: Dog/Beagle
Initial Age: 10 weeks old at start of dosing
Duration of Postdose: 9 weeks
Method of Administration: Injection via femoral vein vascular access port (VAP) or cephalic vein (injection rate of ~30 mL/min).
Study No. TT #[redacted]-1001
Location in CTD: [資料4.2.3.5.4.7: tt[redacted]1001]
GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Dosing volume: 5 mL/kg
Duration of Dosing: 91 days[a]
Vehicle/Formulation: 5% dextrose for injection
Special Features: Prior to study start, an aseptic surgery was performed on the dogs for placement of a femoral vein VAP for intravenous administration of the test article. Exploratory measurement of drug concentrations in the cerebral spinal fluid (CSF) and brain samples from all groups were conducted. Exploratory Magnetic Resonance Imaging (MRI) examinations were conducted on the brain to evaluate the brain ventricle volumes.

Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle Control)		10 (Posaconazole)	
Number of Animals	M:9	F:9	M:9	F:9
Toxicokinetics				
Week 7				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	NC	NC	138,000	139,000
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	8220	8200
T_{max} (hr)	NC	NC	0.22	0.14

M: Male, F: Female, NC: Not able to be calculated due to below the limit of quantitation, BLQ: below the limit of quantitation of the assay (20 ng/mL)
a: The first 5 animals/sex/group were designated for interim necropsy after 13 weeks of dosing, and the last 4 animals/sex/group were designated for final necropsy after a 9-week treatment-free period.

Confidential

2.6.7.15.5　離乳後幼若イヌの3ヵ月間静脈内投与毒性及び回復性試験（静注用溶液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Three-Month Intravenous Toxicity Study in Post-Weaning Juvenile Dogs with a 9-Week Treatment-Free Period

Study No: TT #[redacted]-1001 (Continued)

Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle Control)		10 (Posaconazole)	
Number of Animals	M:9	F:9	M:9	F:9
Noteworthy Findings				
Died or Euthanized Moribund	0	0	0	1[a]
Body Weight (%)[b]	7.8 kg	7.3 kg	-9.0	-6.8
Clinical Observations	-	-	-	-
MRI Examination of the Brain	-	-	-	-
Brain Weights (Interim Necropsy)	-	-	-	-
Brain Weights (Final Necropsy)	-	-	-	-
Gross Pathology (Interim Necropsy)	-	-	-	-
Gross Pathology (Final Necropsy)	-	-	-	-
Histopathology - Examination of the Brain[c] (Interim Necropsy)	-	-	-	-
CSF and Brain Concentrations (Week 14) ng/mL				
CSF ng/mL	0	0	2.31	2.93
Brain ng/mL[d]	0	0	1347.4	1079.8

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings

a: A drug-treated female dog was sacrificed prior to dosing on Day 25. Clinical signs and clinical pathology changes were consistent with hemorrhage secondary to physical injury, and correlated with postmortem changes indicative of the same. The soft tissue hemorrhage localized to the face and lumbosacral region in this dog was consistent with physical injury. However, the role of the test article as a contributing cause for the hemorrhage could not be ruled out. Although the role of the test article as a contributing cause for the hemorrhage could not be entirely ruled out, no evidence of hemorrhage has been observed in previous toxicity studies using the POS oral or POS IV suspension and there was physical and histopathologic evidence of physical injury in this animal.

b: At end of dosing period (Week 13). For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

c: Sections of brain (including basal nuclei, cerebral cortex, corpus callosum, internal/external capsule, hypothalamus, amygdala, thalamus, hippocampus, optic tract, midbrain, pons, pyramids, cerebellum, medulla oblongata, and choroid plexus) from all dogs sacrificed prior to or at interim necropsy, were prepared by routine methods, stained with hematoxylin and eosin, and examined microscopically.

d: Concentrations are adjusted for dilution using a tissue density of 1 g/mL

Confidential

2.6.7.16　局所刺激性試験

被験物質：ポサコナゾール

Species/Strain	Dose [drug substance or drug product]	Route	Duration	Noteworthy Findings	Study Number
Rabbit/CRL: KBL:(NZW)	0, 2.4 mg/mL; 0.5 mL (IV, IM and IA); 0.2 mL (PV) [IV solution]	IV, IM, IA, and PV	Single injection	There was no mortality, clinical signs of toxicity, or erythema or edema of any of the injection sites. There was no necropsy or histopathologic evidence of posaconazole-related irritation following IV, IA, PV and IM injection sites as well as sampling intervals of 1, 4 and 7 days.	SN [redacted]007
Rabbit/ Hra:(NZW)	0, 2.4 mg/mL ; 1.0 mL [IV solution]	IV	Single infusion with durations of 15 minutes, 30 minutes, 1 hour or 2 hours.	There was no mortality, clinical signs or signs of irritation following administration of posaconazole IV Solution or Placebo.	SN [redacted]474
Rabbit/ Hra:(NZW)	0 (Saline), 0 (Placebo), 10 mg/mL, 0.5 mL [IV suspension]	IV	Single injection	Macroscopic and microscopic evaluations revealed small differences between posaconazole IV suspension, Placebo and saline groups. However, none appeared to cause any significant irritation. Although cefoxitin, macroscopically and microscopically was more irritating than posaconazole IV suspension, saline and Placebo groups, it did not appear to cause any significant irritation.	SN [redacted]116
Rabbit/ Hra:(NZW)	0 (Saline), 0 (Placebo), 7.35 mg/mL, 1 mL [IV suspension]	IM	Single injection	No signs of pain or discomfort were noted following injection with test or control articles. Macroscopic and microscopic evaluation revealed all compounds produced muscle irritation. Cefoxitin produced the most severe irritation. Posaconazole IV suspension produced more irritation than either Placebo or saline control treatment.	SN [redacted]115

NZW: New Zealand White, IV: Intravenous, IM: Intramuscular, IA: Intra-arterial, PV: Paravenous

Confidential

2.6.7.16 局所刺激性試験　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Species/Strain	Dose [drug substance or drug product]	Route	Duration	Noteworthy Findings	Study Number
Rat/ Crl:CD(SD)	0 (Saline), 0 (Placebo), 7.35 mg/mL, 0.3 mL [IV suspension]	SC	Single injection	Macroscopic evaluation, based on the intensity and extent of the surface area of irritation revealed that tissue irritation was clearly most prevalent in the cefoxitin-dosed animals. Irritation was observed in posaconazole IV suspension and saline control; however, there was very little difference noted between the two groups. Microscopic evaluation of the animals revealed that both posaconazole IV suspension and cefoxitin were more irritation than either Placebo or saline on Days 1, 2 and 4. Posaconazole IV suspension was more irritation than the cefoxitin based on both mild to moderate suppurative and granulomatous inflammation. Microscopic evaluation revealed that tissue irritation was most prevalent in the animals injected with posaconazole IV suspension followed by cefoxitin, Placebo and saline.	SN [redacted]113
Rat/ Crl:CD(SD)	2000 mg/kg [drug substance]	Topical	Single apply	No mortality was observed during the study. All animals appeared normal throughout the study with the exception of one female that exhibited a yellow urogenital area on Day 2. All animals exhibited body weight gain throughout the study. The test material produced only slight dermal irritation which cleared in all animals by Day 4. The macroscopic necropsy examinations conducted at termination did not reveal any test article-related visible lesions.	OT [redacted]-11-10

IV: Intravenous, SC: Subcutaneous

Confidential

2.6.7.16 局所刺激性試験　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Species/Strain	Dose [drug substance or drug product]	Route	Duration	Noteworthy Findings	Study Number
Rabbit/ Hra:(NZW)	0.5 g of the neat test article [drug substance]	Topical	Single apply	Animals did not exhibit gross evidence of treatment-related toxicity during the course of the study. No irritation was produced at any observation timepoint in any of the three animals tested. The Primary Dermal Irritation Index (PDII) was calculated to be 0.0. No evidence of corrosion was observed.	OT [redacted]-11-07
Rat/ Crl:CD(SD)	0 (Saline), 0 (Placebo), 10 mg/mL, 0.1 mL [IV suspension]	Subplantar	Single injection	No significant pain response was noted in saline, Placebo or the posaconazole IV suspension groups. Cefotxitin had the highest pain rating; values were significantly higher ($p<0.01$) than those in the saline and Placebo groups.	SN [redacted]112
Rabbit/ Hra:(NZW)	0 (Saline), 0 (Placebo), 10 mg/mL, 0.5 mL [IV suspension]	IA	Single injection	Irritation resulting from all compounds (test article, saline and Placebo controls and cefoxitin) was no greater than the sham treatment. There was essentially no difference between Posaconazole IV suspension-dosed rabbits and saline of Placebo control groups.	SN [redacted]114

NZW: New Zealand White, IV: Intravenous, IA: Intra-arterial

Confidential

2.6.7.16 局所刺激性試験　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Species/Strain	Dose [drug substance or drug product]	Route	Duration	Noteworthy Findings	Study Number
Rabbit/ Hra:(NZW)	approximately 0.01 g/eye [drug substance]	Ocular instillation	Single instillation	Animals did not exhibit gross evidence of treatment-related toxicity during the course of the study. There was no indication of pain in any animal upon instillation of the test article or shortly thereafter. Test article was present in the treated eye of all animals I hour after instillation and one animal 24 hours after instillation. There were no findings involving the cornea or iris noted in any animal during the course of the study. At 1-hour postinstillation, findings involving the conjunctiva included redness (Grade 1) in the rinsed eye of two animals and in the unrinsed eye of one animal, and chemosis in the rinsed eye of two animals. All conjunctival findings were resolved by 24 hours postinstillation. There was no evidence of corrosion noted in any animal during the course of the study.	OT [redacted]-11-08

NZW: New Zealand White

Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17.1　感作性試験

被験物質：ポサコナゾール

Species/Strain	Method of Administration	Doses	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	Study Number
Guinea Pig/ Crl:(HA)BR	Intradermal Injection and Topical	Intradermal injection: 5% w/v in mineral oil and in 1:1 FCA[a]/sterile water Topical: 40% w/w in petrolatum	15M & 15F	None of the animals in the test or irritation control groups exhibited a dermal reaction to the challenge application of the test or control materials. Posaconazole was not considered to be a dermal sensitizer in guinea pigs.	OT[redacted]-11-09
Guinea Pig/ Crl:(HA)BR	Intradermal Injection and Topical	10 mg/mL	2, 4, 10 or 20/sex	Administration of the test article via intradermal injection and direct topical application to unabraded skin did not induce delayed contact hypersensitivity in comparison to the placebo control.	SN[redacted]053

M: Male, F: Female, a: FCA: Freund's complete adjuvant

Confidential

2.6.7.17.2　免疫毒性試験

2.6.7.17.2.1　マウスのＴ細胞依存性抗体産生に関する試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Plaque Forming Assay Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture

Species/Strain: Mouse/Crl:CD-1(ICR)
Initial Age: 6 weeks
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] (males)
20[redacted] (females)
Special Features: Spleen cellularity and viability, and antibody-forming cell response
NOAEL: 10 mg/kg/day for changes in antibody-forming cell response

Duration of Dosing: 28 or 91 Days[a]
Duration of Postdose: 28 days
Method of Administration: Oral (diet)
Vehicle/Formulation:
PMI Nutrition International, Inc.
Certified Rodent Lab Diet #5002 (meal)

Study No. SN[redacted]336
Location in CTD: [資料4.2.3.7.2.1: SN[redacted]336].
GLP Compliance: Yes[b]

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90		Immunomodulation Control[c]	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30	M:30	F:30
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	1[d]	1[d]
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mean Drug Consumption (mg/kg/day)	0	0	9.7	10.3	27.8	28.3	88.2	86.8	NA	NA

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, NA: Not applicable

a: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in both control groups and the 90 mg/kg/day group) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

b: With the exception of purity and stability of immunomodulation control article (not provided), dose analysis of the immunomodulation control article (not performed), and health screen testing. Also during the timeframe of [redacted] through [redacted] 20[redacted], prestudy procedures, such as general husbandry and health screen activities, were conducted. The protocol was finalized on [redacted] 20[redacted]. While the performance of these prestudy events without a final protocol represents a GLP deviation, it did not affect the outcome or the interpretation of the data.

c: Immunomodulation control animals received 80 mg cyclophosphamide/kg via intraperitoneal injection at a dose volume of 10 mL/kg approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

d: These deaths were incidental and unrelated to the administration of the immunomodulation control article.

Confidential

2.6.7.17.2.1　マウスのＴ細胞依存性抗体産生に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Plaque Forming Assay Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]336 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90		Immunomodulation Control[a]	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30	M:30	F:30
Clinical Observations										
Aggressive behavior	0/30	-	0/20	-	0/20	-	3/30*	-	2/30	-
Ears (left, right and/or both)										
-sores/ scabs	5/30	0/30	1/20	0/20	3/20	0/20	10/30*	3/30*	1/30	2/30
Organ Weights[b](%)										
(Interim Sacrifice – Week 5)[c]										
Adrenal glands	0.0064 g	0.0140 g	+11	-35	-2	+24*	+53*	+27*	+31	-20
Kidneys	-	0.4281 g	-	+2	-	+3	-	+17*[d]	-	-3
Liver	1.9537 g	1.3866 g	+6	0	+6	+16	+37*[d]	+42*[d]	+5	+12
Lungs	0.2435 g	0.2027 g	+37*[d]	+13*	+30*[d]	+26*[d]	+32*[d]	+28*[d]	+9	+32**[d]
Spleen	0.1280 g	0.1381 g	-8	+4	-4	+30*	+21*	+29*	-20**	-24**
Thymus	0.0447 g	0.0499 g	+5	+13	+5	+12	+23*	+19	-26**	-13**

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, **: Immunomodulation control-related, # / #: number affected / number examined

a: Immunomodulation control animals received 80 mg cyclophosphamide/kg via intraperitoneal injection at a dose volume of 10 mL/kg approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

b: For controls, group means are shown. For all other groups, percent differences from controls are shown for the absolute organ weights.

c: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice).

d: Dunnett's t-test; $p \leq 0.05$; for these dose groups or immunomodulation control group, group mean values were statistically different from control.

C Confidential

2.6.7.17.2.1　マウスのＴ細胞依存性抗体産生に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Plaque Forming Assay Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture　**Study No:** SN [redacted]336 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90		Immunomodulation Control[a]	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30	M:30	F:30
Organ Weights[b](%) (Terminal Sacrifice – Week 14)[c]										
Adrenal glands	0.0063 g	0.0141 g	+14	-3	+5	+3	+25*	+24*[d]	+6	-8
Kidneys	-	0.4998 g	-	-3	-	-1	-	+17*[d]	-	-10
Liver	2.2064 g	1.7047 g	-2	-4	+4	+3	+36*[d]	+53*[d]	-4	-9
Lungs	0.3069 g	0.2369 g	-6	+3	-4	+8	+14*	+33*[d]	+17**	+15**
Spleen	0.1495 g	0.1471 g	-9	+11	-12	-6	+26*[d]	+20*	-38**[d]	-27**[d]
Thymus	0.0298 g	-	+13	-	+1	-	-11	-	-13**	-
Organ Weights[b](%) (Postdose Sacrifice – Week +4)[c]										
Liver	2.1478 g	1.6018 g	NA	NA	NA	NA	+13*	+24*[d]	-5	+6
Lungs	-	0.2403 g	NA	NA	NA	NA	-	+35*	-	+23**
Spleen	0.1447 g	0.1496 g	NA	NA	NA	NA	+1	+11	-30**[d]	-26**[d]
Thymus	0.0363 g	0.0410 g	NA	NA	NA	NA	-17	-4	-24**	-30**[d]

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, NA: Not applicable, **: Immunomodulation control-related

a: Immunomodulation control animals received 80 mg cyclophosphamide/kg via intraperitoneal injection at a dose volume of 10 mL/kg approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

b: For controls, group means are shown. For all other groups, percent differences from controls are shown for the absolute organ weights.

c: After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in both control groups and the 90 mg/kg/day group) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

d: Dunnett's t-test; $p \leq 0.05$; for these dose groups or immunomodulation control group, group mean values were statistically different from controls.

Confidential

2.6.7.17.2.1　マウスのＴ細胞依存性抗体産生に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Plaque Forming Assay Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]336 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90		Immunomodulation Control[a]	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30	M:30	F:30
Gross Pathology (Interim Sacrifice – Week 5)[b]										
Enlarged Lymph Nodes (mediastinal)	-	0/10	-	0/10	-	0/10	-	1/10*	-	0/10
Gross Pathology (Terminal Sacrifice – Week 14)[b]										
Crusted area(s) on pinna(e)	4/10	0/10	1/10	0/10	2/10	0/10	6/10*	0/10	1/10	1/10
Enlarged Lymph Nodes (mandibular, mesenteric, axillary or mediastinal)	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	2/10*	2/10*	1/10	0/10
Gross Pathology (Postdose Sacrifice – Week +4)[b]										
Crusted area(s) on pinna(e)	2/10	0/10	NA	NA	NA	NA	4/10*	2/10	0/10	1/10

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable

a: Immunomodulation control animals received 80 mg cyclophosphamide/kg via intraperitoneal injection at a dose volume of 10 mL/kg approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

b: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in both control groups and the 90 mg/kg/day group) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

Confidential

2.6.7.17.2.1　マウスのＴ細胞依存性抗体産生に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Plaque Forming Assay Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]336 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90		Immunomodulation Control[a]	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30	M:30	F:30
Spleen Cell Viability (Interim, Terminal and Postdose Sacrifice – Weeks 5, 14 and +4)[b]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spleen Cellularity (Interim Sacrifice – Week 5)[b]										
Viable Cells/Spleen (10^8)	1.251	1.366	1.010	1.292	0.9935	1.518	1.139	1.296	0.8398**[c]	0.9808**[c]
Spleen Cellularity (Terminal Sacrifice – Week 14)[b]										
Viable Cells/Spleen (10^8)	1.687	1.430	1.328	1.334	1.223[c]	1.064	1.608	1.281	0.8105**[c]	0.9111**[c]
Spleen Cellularity (Postdose Sacrifice – Week +4)[b]										
Viable Cells/Spleen (10^8)	1.772	1.397	NA	NA	NA	NA	1.624	1.594	1.034**[c]	1.005**[c]

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, **: Immunomodulation control-related, NA: Not applicable

a: Immunomodulation control animals received 80 mg cyclophosphamide/kg via intraperitoneal injection at a dose volume of 10 mL/kg approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

b: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in both control groups and the 90 mg/kg/day group) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

c: Dunnett's t-test; $p \leq 0.05$; for these dose groups or immunomodulation control group, group mean values were statistically different from controls.

Confidential

2.6.7.17.2.1　マウスのＴ細胞依存性抗体産生に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Plaque Forming Assay Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture (Continued)　**Study No:** SN [redacted]336

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90		Immunomodulation Control[a]	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30	M:30	F:30
AFC Assay (Interim Sacrifice – Week 5)[b,c]										
AFC/10^6 Viable Spleen Cells	2201	2400	1737	2349	2474	2547	1384*	2264	68**[d]	56**[d]
AFC/Spleen (10^5)	2.79	3.39	1.74	2.95	2.41	3.71	1.56*[d]	3.00	0.0615**[d]	0.0555**[d]
AFC Assay (Terminal Sacrifice – Week 14) [b,c]										
AFC/10^6 Viable Spleen Cells	1591	1250	2196	2410[d]	831*	1823	1073*	473*[d]	19**[d]	108**[d]
AFC/Spleen (10^5)	2.68	1.77	3.12	3.18[d]	1.32*[d]	2.13	1.74*	0.638*[d]	0.0133**[d]	0.105**[d]
AFC Assay (Postdose Sacrifice – Week +4) [b,c]										
AFC/10^6 Viable Spleen Cells	2308	1240	NA	NA	NA	NA	913	1089	89**[d]	20**[d]
AFC/Spleen (10^5)	4.06	1.85	NA	NA	NA	NA	1.63	1.88	0.113**[d]	0.0210**[d]

M: Male, F: Female, AFC: Antibody forming cell response, *: Considered test article-related, **: Immunomodulation control-related, NA: Not applicable

a: Immunomodulation control animals received 80 mg cyclophosphamide/kg via intraperitoneal injection at a dose volume of 10 mL/kg approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

b: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in both control groups and the 90 mg/kg/day group) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

c: Animals were immunized with washed sheep red blood cells by intravenous injection into a tail vein four days prior to scheduled sacrifice.

d: Dunnett's t-test; $p \leq 0.05$; for these dose groups or immunomodulation control group, group mean values were statistically different from controls.

Confidential

2.6.7.17.2.2マウスの白血球サブセットに関する試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Leukocyte Phenotype [Fluorescent Activated Cell Sorter Analysis (FACS)] Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture

Species/Strain: Mouse/Crl:CD-1(ICR)
Initial Age: 6 to 7 weeks
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: Peripheral blood/spleen leukocyte analysis
NOAEL: 10 mg/kg/day

Duration of Dosing: 28 or 91 days[a]
Duration of Postdose: 28 days
Method of Administration: Oral (diet)
Vehicle/Formulation:
PMI Nutrition International, Inc.
Certified Rodent Lab Diet #5002 (meal)

Study No. SN[redacted]337
Location in CTD: [資料4.2.3.7.2.2: SN[redacted]337]
GLP Compliance: Yes[b]

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90	
Number of Animals[a]	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Mean Drug Consumption (mg/kg/day)	0	0	9.7	10.6	29.9	30.6	87.4	92.8

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings
a: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in the control and 90 mg/kg/day groups) were sacrificed (Postdose Sacrifice).
b: With the exception of the health screen testing

Confidential

2.6.7.17.2.2　マウスの白血球サブセットに関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Leukocyte Phenotype [Fluorescent Activated Cell Sorter Analysis (FACS)] Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture　**Study No:** SN [redacted]337 (Continued)

Target Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
Clinical Observations								
Ears								
-sores/ scabs	4/30	0/30	3/20	1/20	6/20*	0/20	9/30*	3/30*
Aggressive behavior	0/30	-	0/20	-	1/20	-	4/30*	-
Hematology[a] (Interim Sacrifice – Week 5)[b]								
Neutrophils (10^3/µL)	1.0	0.8	1.0	1.0	2.0[c]*	1.1	1.5*	1.2*
Hematology[a] (Terminal Sacrifice – Week 14)[b]								
White blood cell count (10^3/µL)	5.6	4.9	4.9	5.6	8.7[c]*	7.0	11.0[c]*	9.1*
Neutrophils (10^3/µL)	1.2	0.9	0.8	0.8	2.3*	1.1	3.8[c]*	2.2[c]*
Lymphocytes (10^3/µL)	4.4	-	4.0	-	6.0	-	6.8*	-
Monocytes (10^3/µL)	0	0	0.1	0.1	0.2[c]*	0.2[c]*	0.4[c]*	0.5[c]*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined
a: Total and differential counts of peripheral blood leukocytes only.
b: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in the control and 90 mg/kg/day groups) were sacrificed (Postdose Sacrifice).
c: Dunnett's t-test; $p \leq 0.05$; these dose groups had mean values that were statistically different from the control group.

C Confidential

2.6.7.17.2.2　マウスの白血球サブセットに関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Leukocyte Phenotype [Fluorescent Activated Cell Sorter Analysis (FACS)] Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture　**Study No:** SN [redacted]337 (Continued)

Target Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
Hematology[a] (Postdose Sacrifice – Week +4)[b]								
White blood cell count ($10^3/\mu L$)	5.3	3.9	NA	NA	NA	NA	8.6[c]*	6.9[c]*
Neutrophils ($10^3/\mu L$)	1.1	0.6	NA	NA	NA	NA	3.3*	1.8*
Lymphocytes ($10^3/\mu L$)	3.9	3.2	NA	NA	NA	NA	4.9*	4.9[c]*
Monocytes ($10^3/\mu L$)	0.1	0	NA	NA	NA	NA	0.3*	0.1[c]*
Organ Weights[d] (%) (Interim Sacrifice – Week 5)[b]								
Adrenal glands	-	0.0128 g	-	-9	-	-2	-	+27[c]*
Kidneys	-	0.4136 g	-	-0.4	-	-2	-	+18[c]*
Liver	1.9116 g	1.3365 g	+3	+1	+4	+2	+24[c]*	+48[c]*
Spleen	0.0978 g	0.0956 g	-2	+14	+8	+3	+37*	+45[c]*
Organ Weights[d](%) (Terminal Sacrifice – Week 14)[b]								
Kidneys	-	0.4893 g	-	-9	-	+1	-	+19[c]*
Liver	2.1989 g	1.6035 g	-6	-10	-4	-2	+39[c]*	+62[c]*
Lungs	0.2470 g	0.2301 g	+3	-0.4	+10	+4	+19[c]*	+21[c]*
Spleen	0.0934 g	0.1081 g	+17	+8	+32*	+11	+60[c]*	+74[c]*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: Total and differential counts for peripheral blood leukocytes only.

b: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in the control and 90 mg/kg/day groups) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

c: Dunnett's t-test; $p \leq 0.05$; these dose groups had mean values that were statistically different from the control group.

d: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown for the absolute organ weights.

C Confidential

2.6.7.17.2.2　マウスの白血球サブセットに関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Leukocyte Phenotype [Fluorescent Activated Cell Sorter Analysis (FACS)] Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture　**Study No:** SN [redacted]337 (Continued)

Target Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
Organ Weights[a] (%)								
(Postdose Sacrifice – Week +4)[b]								
Liver	-	1.4223 g	NA	NA	NA	NA	-	+15[c]*
Lungs	0.2315 g	-	NA	NA	NA	NA	+9[c]*	-
Spleen	0.0950 g	0.0938 g	NA	NA	NA	NA	+53*	+52*
Thymus	0.0363 g	0.0404 g	NA	NA	NA	NA	-28[c]*	-21*
Gross Pathology (Interim Sacrifice – Week 5)[b]	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology								
(Terminal Sacrifice – Week 14)[b]								
Ear								
-crusted area(s) on pinna(e)	2/10	-	3/10	-	6/10*	-	4/10*	-
Lymph Nodes								
-mandibular, enlarged	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	2/10*
-renal and lumbar/iliac enlarged	-	0/10	-	0/10	-	0/10	-	2/10*
Spleen								
-enlarged	-	0/10	-	0/10	-	0/10	-	1/10*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable
a: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown for the absolute organ weights.
b: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in the control and 90 mg/kg/day groups) were sacrificed (Postdose Sacrifice).
c: Dunnett's t-test; $p \leq 0.05$; these dose groups had mean values that were statistically different from the control group.

Confidential

2.6.7.17.2.2　マウスの白血球サブセットに関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Leukocyte Phenotype [Fluorescent Activated Cell Sorter Analysis (FACS)] Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture　**Study No:** SN [redacted]337 (Continued)

Target Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
Gross Pathology (Postdose Sacrifice – Week +4)[a]								
Ear								
-crusted area(s) on pinna(e)	2/10	0/10	NA	NA	NA	NA	3/10*	1/10*
Lymph Nodes								
-mandibular, enlarged	0/10	0/10	NA	NA	NA	NA	1/10*	1/10*
Spleen								
-enlarged	0/10	0/10	NA	NA	NA	NA	2/10*	1/10*
Peripheral Blood Leukocyte Analysis (Interim and Postdose Sacrifice – Weeks 5 and +4)[a]	-	-	-	-	-	-	-	-
Peripheral Blood Leukocyte Analysis (Terminal Sacrifice – Week 14)[a]								
CD3+ (#/μL)	806	-	1018	-	1550[b]*	-	1205[b]*	-
CD3+CD4+ (#/μL)	554	-	694	-	1091[b]*	-	887[b]*	-
CD3+CD8+ (#/μL)	199	-	271	-	398[b]*	-	302	-
CD19+ (#/μL)	731	-	872	-	1404	-	1556[b]*	-
CD45+ (#/μL)	1873	-	2194	-	3446	-	3538[b]*	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable

a: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in the control and 90 mg/kg/day groups) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

b: Dunnett's t-test; $p \leq 0.05$; the mean value of these dose groups was considered statistically different from the control group. Statistical significance was defined as no overlap of two standard errors of the mean (SEM) between the control and each dose group.

Confidential

2.6.7.17.2.2　マウスの白血球サブセットに関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Leukocyte Phenotype [Fluorescent Activated Cell Sorter Analysis (FACS)] Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture　**Study No:** SN [redacted]337 (Continued)

Target Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
Splenic Leukocyte Analysis (Interim Sacrifice – Week 5)[a]								
CD3+ (#/µL)	6289	5989	5568	5201	4823[b]*	3472[b]*	3525[b]*	3111[b]*
CD3+CD4+ (#/µL)	4483	4057	4051	3563	3628[b]*	2432[b]*	2498[b]*	2295[b]*
CD3+CD8+ (#/µL)	1484	1515	1206	1249	914[b]*	781[b]*	534[b]*	534[b]*
CD5+ (#/µL)	5576	5527	4821	4933	4335[b]*	3445[b]*	3016[b]*	3069[b]*
CD19+ (#/µL)	7694	7390	6646	5974	5747[b]*	4308[b]*	5445[b]*	4211[b]*
CD45+ (#/µL)	15063	14750	12906	12785	11176[b]*	9136[b]*	9592[b]*	8671[b]*
Splenic Leukocyte Analysis (Terminal Sacrifice – Week 14)[a]								
CD19+ (#/µL)	-	5710	-	5675	-	4076[b]*	-	5579
NK+ (#/µL)	-	188	-	191	-	109[b]*	-	126
monocytes (#/µL)	1164	2002	1367	2255	2057	2335	2534[b]*	2734[b]*
Splenic Leukocyte Analysis (Postdose Sacrifice – Week +4)[a]								
CD3+CD4+ (#/µL)	-	2991	NA	NA	NA	NA	-	4584[b]*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in the control and 90 mg/kg/day groups) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

b: Dunnett's t-test; $p \leq 0.05$; the mean value of these dose groups was considered statistically different from the control group. Statistical significance was defined as no overlap of two standard errors of the mean (SEM) between the control and each dose group.

Confidential

2.6.7.17.2.3　マウスの NK 細胞活性に関する試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Natural Killer (NK) Cell Assay Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture

Species/Strain: Mouse/Crl:CD-1(ICR)
Initial Age: 6 weeks
Duration of Dosing: 28 or 91 Days[a]
Date of First Dose:
[redacted] 20[redacted] (males)
[redacted] 20[redacted] (females)
Special Features: Lymphoid cellularity and viability, and natural killer cell assay
NOAEL: 10 mg/kg/day

Duration of Postdose: 28 Days
Method of Administration: Oral (diet)
Vehicle/Formulation: PMI Nutrition International, Inc. Certified Rodent Lab Diet #5002 (meal)

Study No. SN[redacted]338
Location in CTD: [資料4.2.3.7.2.3: SN[redacted]338]
GLP Compliance: Yes[b]

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90		Immunomodulation Control[c]	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30	M:30	F:30
Toxicokinetics										
Mean Plasma Concentration (ng/mL)										
Day 29	NA		4610		11300		20100		NA	
Day 92	NA		4980		12600		17900		NA	
Day 120 (28 days postdose)	NA		NA		NA		BLQ		NA	

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, BLQ: below the limit of quantitation of the assay (10.0 ng/mL)

a: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10/sex/group in both control groups and the 90 mg/kg/day dose group) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

b: With the exception of dose analysis of the immunomodulation control article (not performed), and health screen testing. Also during the timeframe of [redacted] through [redacted] 20[redacted], prestudy procedures, such as general husbandry and health screen activities, were conducted. The protocol was finalized on [redacted] 20[redacted]. While the performance of these prestudy events without a final protocol represents a GLP deviation, it did not affect either the outcome or the interpretation of the data.

c: Immunomodulation control animals received an optimally suppressive dose of anti-asialo GM1 antibody (0.2 mL/animal) by intravenous injection approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

Confidential

2.6.7.17.2.3　マウスの NK 細胞活性に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Natural Killer (NK) Cell Assay Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]338 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90		Immunomodulation Control[a]	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30	M:30	F:30
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	1[b]	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mean Drug Consumption (mg/kg/day)	0	0	9.9	10.9	28.8	31.3	89.7	91.6	NA	NA
Clinical Observations										
Head										
-red skin	0/30	-	0/20	-	0/20	-	2/30*	-	0/30	-
Ears										
-sores/ scabs	2/30	1/30	2/20	0/20	1/20	2/20	4/30*	6/30*	3/30	3/30
-red skin	0/30	0/30	0/20	0/20	0/20	0/20	2/30*	2/30*	0/30	0/30

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Immunomodulation control animals received an optimally suppressive dose of anti-asialo GM1 antibody (0.2 mL/animal) by intravenous injection approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

b: One female died on Study Day 8 as a result of an accident; this death was not test-article related.

Confidential

2.6.7.17.2.3　マウスの NK 細胞活性に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Natural Killer (NK) Cell Assay Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]338 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90		Immunomodulation Control[a]	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30	M:30	F:30
Organ Weights[b] (%) (Interim Sacrifice - Week 5)[c]										
Adrenal glands	0.0069 g	0.0142 g	+10	-8	+23*	-3	+38[d]*	+25*	+1	-5
Liver	1.9444 g	1.4154 g	-3	-3	+0.3	+11	+30[d]*	+51[d]*	-3	+0.4
Spleen	0.0896 g	0.0872 g	+4	+11	+8	+36*	+67[d]*	+61[d]*	+23**	+43[d]**
Thymus	-	0.0514 g	-	-6	-	+21*	-	+30[d]*	-	-12
Organ Weights[b] (%) (Terminal Sacrifice – Week 14)[c]										
Adrenal glands	0.0060 g	-	+12	-	+18*	-	+32*	-	+7	-
Liver	2.2163 g	1.5947 g	-3	-2	-1	+13*	+38[d]*	+57[d]*	-2	-4
Spleen	0.0988 g	0.1155 g	-3	-9	+0.7	+11	+46[d]*	+39[d]*	+18**	+11
Organ Weights[b] (%) (Postdose Sacrifice - Week +4)[c]										
Liver	2.2390 g	1.7700 g	NA	NA	NA	NA	+7*	+14*	-7	-18[d]
Spleen	0.0942 g	-	NA	NA	NA	NA	+18*	-	+8	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, **: Immunomodulation control-related, NA: Not applicable

a: Immunomodulation control animals received an optimally suppressive dose of anti-asialo GM1 antibody (0.2 mL/animal) by intravenous injection approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

b: For controls, group means are shown. For all other groups, percent differences from controls are shown for the absolute organ weights.

c: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in both control groups and the 90 mg/kg/day dose group) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

d: Dunnett's t-test; $p \leq 0.05$; for these dose groups or immunomodulation control group, group mean values were statistically different from controls.

Confidential

2.6.7.17.2.3　マウスの NK 細胞活性に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Natural Killer (NK) Cell Assay Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]338 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90		Immunomodulation Control[a]	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30	M:30	F:30
Gross Pathology (Interim Sacrifice – Week 5)[b]										
Lymph Nodes (Mediastinal)										
-enlarged	0/10	-	0/10	-	0/10	-	1/10*	-	0/10	-
Spleen										
-enlarged	0/10	-	0/10	-	0/10	-	1/10*	-	0/10	-
Gross Pathology (Terminal Sacrifice – Week 14)[b]										
Ear										
-crusted area(s) on pinna(e)	-	0/10	-	0/10	-	0/10	-	3/10*	-	1/10
Lymph Nodes (Mediastinal or Mandibular)										
-enlarged	-	0/10	-	0/10	-	1/10*	-	2/10*	-	0/10
Spleen										
-enlarged	-	0/10	-	0/10	-	0/10	-	2/10*	-	0/10

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Immunomodulation control animals received an optimally suppressive dose of anti-asialo GM1 antibody (0.2 mL/animal) by intravenous injection approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

b: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in both control groups and the 90 mg/kg/day dose group) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

Confidential

2.6.7.17.2.3　マウスの NK 細胞活性に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Natural Killer (NK) Cell Assay Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]338 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90		Immunomodulation Control[a]	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30	M:30	F:30
Gross Pathology (Postdose Sacrifice – Week +4)[b]										
Lymph Nodes (Axillary, Inguinal, Mandibular and/or Mediastinal) -enlarged	0/10	0/10	NA	NA	NA	NA	1/10*	1/9[c]*	0/10	0/10
Spleen -enlarged	-	0/10	NA	NA	NA	NA	-	1/9[c]*	-	0/10
Spleen Viability (Interim, Terminal and Postdose Sacrifice – Weeks 5, 14 and +4)[b]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thymus Viability (Interim, Terminal and Postdose Sacrifice – Weeks 5, 14 and +4)[b]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spleen Cellularity (Interim and Terminal Sacrifice – Weeks 5 and 14)[b]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spleen Cellularity (Postdose Sacrifice – Week +4)[b]										
Viable Cells/Spleen (10^8)	1.300	-	NA	-	NA	-	1.424	-	1.142[d]**	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related

**: Immunomodulation control-related, NA: Not applicable

a: Immunomodulation control animals received an optimally suppressive dose of anti-asialo GM1 antibody (0.2 mL/animal) by intravenous injection approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

b: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in both control groups and the 90 mg/kg/day dose group) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

c: Incidental death on Day 8 not included.

d: Dunnett's t-test; $p \leq 0.05$; for these dose groups or immunomodulation control group, group mean values were statistically different from controls.

C Confidential

2.6.7.17.2.3　マウスの NK 細胞活性に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Natural Killer (NK) Cell Assay Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]338 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90		Immunomodulation Control[a]	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30	M:30	F:30
Thymus Cellularity (Interim Sacrifice – Week 5)[b] Viable Cells/Thymus (10^7)	-	9.365	-	8.512	-	9.684	-	11.65	-	6.159[c]**
Thymus Cellularity (Terminal Sacrifice – Week 14)[b] Viable Cells/Thymus (10^7)	6.191	-	4.303	-	4.598	-	4.015	-	3.325[c]**	-
Thymus Cellularity (Postdose Sacrifice – Week +4)	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, **: Immunomodulation control-related, NA: Not applicable

a: Immunomodulation control animals received an optimally suppressive dose of anti-asialo GM1 antibody (0.2 mL/animal) by intravenous injection approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

b: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in both control groups and the 90 mg/kg/day dose group) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

c: Dunnett's t-test; $p \leq 0.05$; for these dose groups or immunomodulation control group, group mean values were statistically different from controls.

Confidential

2.6.7.17.2.3　マウスの NK 細胞活性に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 1- and 3-Month Natural Killer (NK) Cell Assay Immunotoxicology Study with a 1-Month Postdose Period in CD-1® Mice Dosed with SCH 56592 via Dietary Admixture　**Study No:** SN [redacted]338 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		90		Immunomodulation Control[a]	
Number of Animals	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30	M:30	F:30
Natural Killer Cell Assay (Interim Sacrifice – Week 5)[b] (% Cytotoxicity)										
Effector: Target Cell Ratio										
100:1	13.66	20.50	16.88	22.18	24.04[c]*	27.84*	25.90[c]*	32.34*	9.50	4.91[c]**
33:1	9.42	10.12	10.93	11.51	13.69*	16.23[c]*	16.51[c]*	16.73[c]*	9.12	2.59[c]**
11:1	5.02	4.46	6.50	6.11	9.09[c]*	8.40[c]*	9.56[c]*	9.79[c]*	6.24	2.71**
Natural Killer Cell Assay (Terminal Sacrifice - Week 14)[b] (% Cytotoxicity)										
Effector: Target Cell Ratio										
100:1	7.57	14.67	9.71	13.40	11.42[c]*	12.30	13.02[c]*	14.81	2.39[c]**	4.09[c]**
33:1	3.38	9.82	3.94	8.67	6.27[c]*	8.18	7.02[c]*	8.81	1.32[c]**	4.34[c]**
11:1	2.18	5.50	2.21	4.36	2.84*	3.98	3.68[c]*	5.31	1.93**	3.48**
Natural Killer Cell Assay (Postdose Sacrifice – Week +4)[b] (% Cytotoxicity)										
Effector: Target Cell Ratio										
100:1	-	11.61	NA	NA	NA	NA	-	8.25	-	3.89[c]**
33:1	-	8.25	NA	NA	NA	NA	-	5.36	-	4.53[c]**
11:1	-	4.77	NA	NA	NA	NA	-	2.80[c]	-	2.83[c]**

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, **: Immunomodulation control-related, NA: Not applicable

a: Immunomodulation control animals received an optimally suppressive dose of anti-asialo GM1 antibody (0.2 mL/animal) by intravenous injection approximately 24 to 28 hours prior to scheduled sacrifice.

b: After 28 days of dosing, 10 animals/sex/group were sacrificed (Interim Sacrifice). After 91 days of dosing, an additional 10 animals/sex/group were sacrificed (Terminal Sacrifice). After 91 days of dosing and a 28-day postdose period, the remaining animals (10 animals/sex/group in both control groups and the 90 mg/kg/day dose group) were sacrificed (Postdose Sacrifice).

c: Dunnett's t-test; $p \leq 0.05$; for these dose groups or immunomodulation control group, group mean values were statistically different from controls.

Confidential

2.6.7.17.2.4　ラットの単核食細胞系の食作用に関する試験（静注用懸濁液）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: SEVEN-DAY INTRAVENOUS (BOLUS) STUDY OF SCH 56592 LIPID-CONTAINING PARTICULATE FORMULATION IN RATS: ASSESSMENT OF THE PHAGOCYTIC CAPACITY OF THE MONONUCLEAR PHAGOCYTIC SYSTEM

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial Age: 8 weeks
Duration of Dosing: 7 Days
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of Postdose: NA
Method of Administration: Intravenous
Vehicle/Formulation: 5% (w/v) Dextrose for Injection
Dosing volume: 2.5 or 3 mL/kg
Study No. SN[redacted]323
Location in CTD: [資料4.2.3.7.2.4: SN[redacted]323]
GLP Compliance: Yes[a]
Special Features: Effects on clearance by the reticuloendothelial system (RES).
NOAEL: ≥30 mg/kg for effects on clearance by the mononuclear phagocytic

Daily Dose (mg/kg/day)[b]	0 (Dextrose control)	12	20	30	Comparative control (maleic vinyl ether[c])
Number of Animals	M:10	M:10	M:10	M:10	M:10
Number of Satellite Animals[d]	M:0	M:15	M:15	M:15	M:0
Toxicokinetics on Day 7					
C_{max} (ng/mL)	NA	4010	6930	16300	NA
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng･hr/mL)	NA	67700	130000	206000	NA

M: Male, NA: Not applicable
a: With the exception that stability and confirmation of concentration of maleic vinyl ether in phosphate buffered saline, pH 6.8-7.2.
b: At 24 hours after administration of the last dose (target time), all rats in the toxicity portion were injected intravenously into the tail vein a bolus dose of ^{51}Cr-labeled sheep red blood cells at 5 µL/g of body weight.
c: Administered as a single intravenous dose at 24 hours prior to sacrifice.
d: These animals were evaluated for plasma posaconazole concentrations only.

Confidential

2.6.7.17.2.4　ラットの単核食細胞系の食作用に関する試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: SEVEN-DAY INTRAVENOUS (BOLUS) STUDY OF SCH 56592 LIPID-CONTAINING PARTICULATE FORMULATION IN RATS: ASSESSMENT OF THE PHAGOCYTIC CAPACITY OF THE MONONUCLEAR PHAGOCYTIC SYSTEM

Study No: SN [redacted]323 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)[a]	0 (Dextrose control)	12	20	30	Comparative control (maleic vinyl ether[b])
Number of Animals	M:10	M:10	M:10	M:10	M:10
Noteworthy Findings					
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-
Body Weight (g)					
Day 1	278.4±2.1	276.8±2.2	275.3±4.0	277.1±3.4	NA
Day 8	322.1±3.1	317.4±3.3	304.7±4.9*	301.5±5.9**	308.5±4.2*
Body Weight gain (Day 8-1) (g)	43.63±2.59	40.61±2.07	29.39±2.66**	24.39±4.75**	NA
Food Consumption (g)					
Day 4	98.6±1.2	93.3±2.0	90.0±1.7**	89.5±2.5**	NA
Day 8	105.9±2.9	98.4±3.8	86.0±2.0**	77.5±4.0**	NA

M: Male, -: No noteworthy findings, NA: Not applicable, *: p≤0.05, **: p≤0.01

a: At 24 hours after administration of the last dose (target time), all rats in the toxicity portion were injected intravenously into the tail vein a bolus dose of ^{51}Cr-labeled sheep red blood cells at 5 µL/g of body weight.

b: Administered as a single intravenous dose at 24 hours prior to sacrifice.

Confidential

2.6.7.17.2.4　ラットの単核食細胞系の食作用に関する試験（静注用懸濁液）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: SEVEN-DAY INTRAVENOUS (BOLUS) STUDY OF SCH 56592 LIPID-CONTAINING PARTICULATE FORMULATION IN RATS: ASSESSMENT OF THE PHAGOCYTIC CAPACITY OF THE MONONUCLEAR PHAGOCYTIC SYSTEM

Study No: SN[redacted]323 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)[a]	0 (Dextrose control)	12	20	30	Comparative control (maleic vinyl ether[b])
Number of Animals	M:10	M:10	M:10	M:10	M:10
Functional Activity of the Mononuclear Phagocytic System					
Half-life (min)	16.4±3.0	12.1±3.2	20.4±5.4	18.0±3.4[c]	46.2±8.5**[d]
Body weight (g)	322.1±3.1	317.4±3.3	304.7±4.9*	301.5±5.9**	308.5±4.2*
Liver Weight (mg)	12066±408	11270±264	11487±199	12992±286	11501±261
% Uptake	22.8±1.5	26.2±1.7	23.7±2.0	21.9±2.0	11.2±0.8**[d]
cpm/mg	225±18	269±14	229±18	184±14	109±6**[d]
Spleen Weight (mg)	667±47	761±39	976±38**	1296±84**	727±46
% Uptake	2.7±0.4	2.9±0.3	2.8±0.2	2.7±0.4	4.6±1.1[d]
cpm/mg	490±61	452±60	320±26	224±29**	651±121[d]
Lung Weight (mg)	1189±28	1289±41	1358±54*	1396±35**	1341±34**
% Uptake	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	1.2±0.1**[d]
cpm/mg	15±1	16±3	15±1	17±3	105±12**[d]
Thymus Weight (mg)	536±59	575±29	523±32	498±46	482±30
% Uptake	0.016±0.002	0.016±0.002	0.014±0.002	0.016±0.002	0.026±0.002**[d]
cpm/mg	3.8±0.5	3.4±0.5	3.0±0.4	3.6±0.5	6.1±0.5**[d]
Kidney Weight (mg)	2491±62	2583±67	2562±57	2642±92	2592±38
% Uptake	2.3±0.2	2.1±0.2	2.5±0.3	2.2±0.4	1.9±0.1[d]
cpm/mg	107±12	93±11	108±13	93±16	81±7[d]

M: Male, *: p≤0.05, **: p≤0.01

a: At 24 hours after administration of the last dose (target time), all rats in the toxicity portion were injected intravenously into the tail vein a bolus dose of ^{51}Cr-labeled sheep red blood cells at 5 µL/g of body weight.

b: Administered as a single intravenous dose at 24 hours prior to sacrifice.

c: n = 9. Vascular clearance could not be determined; possible bad injection.

d: n = 9. Outlier removed.

C Confidential

2.6.7.17.3　毒性発現の機序に関する試験

2.6.7.17.3.1　ラットのカルシウムホメオスタシスに関する試験（原薬）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Investigative Study of Calcium Homeostasis in Rats Administered SCH 56592 via Dietary Admixture

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial Age: 6 weeks
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: Evaluation of calcium homeostasis parameters
NOAEL: Not determined

Duration of Dosing: 29 to 32 days
Duration of Postdose: NA
Method of Administration: Oral (diet)
Vehicle/Formulation: PMI Nutrition International, Inc. Certified Rodent LabDiet® 5002 (meal)

Study No. SN[redacted]123
Location in CTD: [資料4.2.3.7.3.1: SN[redacted]123]
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0		5		30	20	45	
Number of Toxicity Animals[a]	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
Number of Satellite Animals[b]	M:0	F:0	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics								
Mean plasma posaconazole concentration (ng/mL)								
Week 4	NA	NA	822	1170	9710	8120	9840	9820
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight[c] **(%)**	317.7 g	203.1 g	+0.2	+0.4	-3	+2	-10*	-12*
Body Weight Gain[c] **(%)**	131.9 g	70.3 g	+1	0	-6	+4	-25*	-33*
Food Consumption[c] **(%)**	19.9 g	14.9 g	0	0	-1	-1	-5*	-21*
Mean Drug Consumption (mg/kg/day)	0	0	4.8	5.0	30.0	20.2	47.3	46.1

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable
a: Toxicity portion animals were divided into two subsets (Toxicity Portions A and B) for evaluation of different blood chemistry and urine chemistry parameters.
b: These animals were evaluated for plasma posaconazole concentrations only.
c: At end of dosing period. For controls, group means are shown. Food consumption is in g/day. For dose groups, percent differences from controls are shown.

Confidential

2.6.7.17.3.1　ラットのカルシウムホメオスタシスに関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Investigative Study of Calcium Homeostasis in Rats Administered SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]123 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0		5		30	20	45	
Number of Toxicity Animals[a]	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
Clinical Observations								
Scabs (with or without alopecia)[b]	3/20	1/20	3/20	2/20	6/20[b]	3/20	4/20[b]	8/20[b]
Blood Chemistry[a]								
Total Protein (g/dL)								
Tox A	5.59	5.87	5.48	5.59*	5.19*	5.41*	5.20*	4.86*
Tox B	5.54	5.82	5.47	5.78*	5.11*	5.38*	4.99*	4.77*
Albumin (g/dL)								
Tox A	3.14	3.42	3.12	3.27*	3.08*	3.17*	3.04*	2.86*
Tox B	3.12	3.40	3.06	3.31*	2.98*	3.17*	2.90*	2.73*
Globulin (g/dL)								
Tox A	2.45	2.45	2.36	2.32	2.11*	2.24*	2.16*	2.00*
Tox B	2.42	2.42	2.41	2.47	2.13*	2.21*	2.09*	2.04*
Potassium (mEq/L)								
Tox A	4.70	4.51	4.40*	3.65*	3.57*	3.18*	3.59*	3.72*
Tox B	4.67	4.46	4.36*	3.43*	3.45*	3.11*	3.61*	3.36*
Chloride (mEq/L)								
Tox A	105.7	107.8	105.6	103.6*	98.3*	98.3*	96.4*	99.0*
Tox B	102.5	104.8	101.7	100.0*	94.7*	96.4*	95.2*	96.1*
Aldosterone (pg/mL)								
Tox A	164.705	146.336	65.196*	60.234*	40.708*	24.317*	40.020*	28.769*
Antidiuretic hormone (pg/mL)								
Tox A	271.44	500.75	412.53*	446.30	632.78*	659.33*	460.10*	750.95*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected/number examined

a: Toxicity portion animals were divided into two subsets (Tox A: Toxicity Portion A, Tox B: Toxicity Portion B) for evaluation of different blood chemistry and urine chemistry parameters.

b: These findings were not considered directly related to administration of posaconazole but were considered of uncertain relationship to posaconazole.

Confidential

2.6.7.17.3.1　ラットのカルシウムホメオスタシスに関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Investigative Study of Calcium Homeostasis in Rats Administered SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]123 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0		5		30	20	45	
Number of Toxicity Animals[a]	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
Calcitonin (pg/mL)								
Tox B	41.320	38.522	40.921	38.035	46.286	44.883*	52.276*	52.443*
Parathyroid hormone (pg/mL)								
Tox B	88.43	84.18	96.67	91.52	146.84*	139.32*	157.41*	163.40*
Vitamin D 1,25 (pg/mL)								
Tox B	52.00	58.30	50.03	68.96	70.72*	76.76*	93.82*	73.98*
Urine Chemistry[a]								
Calcium (mg/kg/24 hr)								
Tox A	0.8991	2.4686	2.5794*	5.8568*	6.6915*	11.3405*	7.6546*	9.0349*
Tox B	0.2354	1.2031	1.4757*	3.7981*	3.8951*	7.2422*	4.3251*	4.4809*
Phosphorus (mg/kg/24 hr)								
Tox A	29.3650	-	40.2115	-	54.2646*	-	60.3954*	-
Tox B	47.6465	-	46.1377	-	62.8856*	-	53.5766*	-
Osmolality (mOsm/kg)								
Tox A	2538.6	2044.6	1767.0	1665.0	1429.4	1249.4*	1077.6*	885.8*
Tox B	1268.8	1483.2	1548.4	1466.8	1294.6	1079.4*	850.8*	1003.8*
Volume (mL/kg/24 hr)								
Tox A	20.59	45.41	46.86	58.38	39.46	68.43*	63.24*	83.14*
Tox B	37.32	45.38	31.99	44.59	39.32	57.65	59.50*	33.85
Chloride (g/kg/24 hr)								
Tox A	-	0.3013	-	0.2735	-	0.2419	-	0.1120*
Tox B	-	0.1468	-	0.1673	-	0.1976	-	0.0827*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related

a: Toxicity portion animals were divided into two subsets (Tox A: Toxicity Portion A, Tox B: Toxicity Portion B) for evaluation of different blood chemistry and urine chemistry parameters.

Confidential

2.6.7.17.3.1　ラットのカルシウムホメオスタシスに関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Investigative Study of Calcium Homeostasis in Rats Administered SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]123 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0		5		30	20	45	
Number of Toxicity Animals[a]	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
Sodium (g/kg/24 hr)								
Tox A	-	0.1314	-	0.1184	-	0.0944	-	0.0469*
Tox B	-	0.0748	-	0.0683	-	0.0783	-	0.0337*
Organ Weights[b] **(%)**								
Adrenal glands	0.056 g	0.065 g	+34*	+33*	+88*	+86*	+88*	+40*
Heart	1.10 g	0.80 g	+5	+9	+27*	+21*	+19*	+14*
Kidneys	2.27 g	1.63 g	+3	+9	+30*	+29*	+23*	+10*
Liver	8.48 g	5.83 g	+0.1	+7	+38*	+36*	+50*	+69*
Lungs	1.26 g	1.04 g	+0.8	+3	+52*	+38*	+56*	+45*
Gross Pathology								
Adrenal Glands								
-enlarged	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20*	8/20*	2/20*	1/20*
Lungs								
-discoloration, focal, tan	0/20	-	0/20	-	0/20	-	1/20*	-
-discoloration, mottled	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20*	0/20	7/20*	7/20*
Spleen								
-enlarged	NA	NA	NA	NA	2/2*	NA	5/5*	1/1*
Skin								
-alopecia[c]	1/1	NA	1/1	NA	2/3[c]	1/1	3/6[c]	0/4
-scab(s)[c]	0/1	NA	0/1	NA	2/3[c]	0/1	3/6[c]	4/4[c]

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable

a: Toxicity portion animals were divided into two subsets (Tox A: Toxicity Portion A, Tox B: Toxicity Portion B) for evaluation of different blood chemistry and urine chemistry parameters.

b: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown for the absolute organ weights.

c: These findings were not considered directly related to administration of posaconazole but were considered of uncertain relationship to posaconazole.

Confidential

2.6.7.17.3.1　ラットのカルシウムホメオスタシスに関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Investigative Study of Calcium Homeostasis in Rats Administered SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]123 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0		5		30	20	45	
Number of Toxicity Animals	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
Histopathology								
Adrenal Glands								
-vacuolation, cytoplasmic, cortex								
minimal	0/20	0/20	8/20*	11/20*	1/20*	1/20*	1/20*	4/20*
mild	0/20	0/20	12/20*	9/20*	11/20*	16/20*	10/20*	14/20*
moderate	0/20	0/20	0/20	0/20	8/20*	3/20*	9/20*	2/20*
-hypertrophy, cortical, diffuse								
minimal	0/20	0/20	7/20*	4/20*	12/20*	16/20*	9/20*	9/20*
mild	0/20	0/20	2/20*	3/20*	6/20*	3/20*	10/20*	3/20*
moderate	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20*	1/20*	1/20*	0/20
-cellular infiltration, mononuclear cell, multifocal								
minimal	0/20	0/20	0/20	0/20	8/20*	10/20*	6/20*	6/20*
mild	0/20	0/20	0/20	0/20	9/20*	8/20*	0/20	0/20
Heart								
-cellular infiltration, mixed cell								
minimal	0/20	0/20	5/20*	0/20	8/20*	5/20*	12/20*	11/20*
mild	0/20	0/20	1/20*	0/20	6/20*	0/20	6/20*	2/20*
moderate	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20*	0/20	0/20	0/20

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

Confidential

2.6.7.17.3.1　ラットのカルシウムホメオスタシスに関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Investigative Study of Calcium Homeostasis in Rats Administered SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]123 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0		5		30	20	45	
Number of Toxicity Animals	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
-vacuolation, macrophage								
minimal	0/20	0/20	2/20*	1/20*	14/20*	4/20*	19/20*	15/20*
mild	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20*	0/20	0/20	0/20
Kidneys								
-vacuolation, epithelial, cortex								
minimal	0/20	0/20	2/20*	0/20	20/20*	13/20*	18/20*	17/20*
Liver								
-vacuolation, Kupffer cell								
mild	0/20	0/20	0/20	0/20	12/20*	20/20*	1/20*	0/20
moderate	0/20	0/20	0/20	0/20	8/20*	0/20	19/20*	20/20*
-hyperplasia, Kupffer cell								
minimal	0/20	0/20	0/20	0/20	8/20*	3/20*	8/20*	0/20
mild	0/20	0/20	0/20	0/20	7/20*	0/20	12/20*	20/20*
-hypertrophy, hepatocellular, periportal								
minimal	0/20	0/20	0/20	0/20	8/20*	0/20	11/20*	5/20*
mild	0/20	0/20	0/20	0/20	3/20*	0/20	9/20*	15/20*
-single cell necrosis								
minimal	0/20	0/20	0/20	0/20	14/20*	6/20*	18/20*	20/20*
-cellular infiltration, mononuclear cell, portal								
minimal	0/20	0/20	0/20	0/20	19/20*	9/20*	18/20*	20/20*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

Confidential

2.6.7.17.3.1　ラットのカルシウムホメオスタシスに関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Investigative Study of Calcium Homeostasis in Rats Administered SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]123 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0		5		30	20	45	
Number of Toxicity Animals	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
Lungs								
-accumulation, alveolar macrophage								
minimal	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20*	0/20	1/20*
mild	0/20	0/20	0/20	0/20	20/20*	18/20*	19/20*	18/20*
moderate	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20*	1/20*
-vacuolation, macrophage, bronchus-associated lymphoid tissue								
minimal	0/20	0/20	2/20*	5/20*	14/20*	18/20*	6/20*	2/20*
mild	0/20	0/20	0/20	0/20	6/20*	0/20	14/20*	18/20*
-vacuolation, epithelial, bronchial								
minimal	0/20	0/20	0/20	0/20	5/20*	1/20*	15/20*	11/20*
-cellular infiltration, mixed cell, cardiac[a]								
minimal	0/20	0/20	1/20*	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
Pituitary Gland								
-accumulation, macrophage, Rathke's pouch								
minimal	0/20	0/20	2/20*	2/20*	10/20*	8/20*	13/20*	6/20*
mild	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20*	0/20

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined
a: Considered an extension of the histopathologic finding in the heart.

C Confidential

2.6.7.17.3.1　ラットのカルシウムホメオスタシスに関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Investigative Study of Calcium Homeostasis in Rats Administered SCH 56592 via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]123 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0		5		30	20	45	
Number of Toxicity Animals	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
Skin		NA		NA		NA		
-accumulation, macrophage, dermal								
minimal	0/1		0/1		1/3*		3/6*	3/4*
mild	0/1		0/1		2/3*		1/6*	0/4
moderate	0/1		0/1		0/3		1/6*	1/4*
-necrosis, epidermal[a]								
minimal	0/1		0/1		0/3		1/6[a]	0/4
mild	0/1		0/1		0/3		0/6	1/4[a]
moderate	0/1		0/1		0/3		1/6[a]	0/4
-erosion(s)[a]								
minimal	0/1		0/1		0/3		2/6[a]	3/4[a]
mild	0/1		0/1		2/3[a]		1/6[a]	0/4
Spleen								
-vacuolation, macrophage								
moderate	NA	NA	NA	NA	2/2*	NA	5/5*	1/1*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable
a: These findings were not considered directly related to administration of posaconazole but were considered of uncertain relationship to posaconazole.

Confidential

2.6.7.17.3.2　ラットの副腎皮質機能に関する試験（原薬）

被験物質:ポサコナゾール

Study Title: One-Month Investigative Study of Adrenal Cortical Function in Male Rats Administered SCH 56592 Via Dietary Admixture

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD) **Initial Age:** 12 weeks **Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted] **Special Features:** Evaluation of adrenal cortical function **NOAEL:** Not determined	**Duration of Dosing:** 7, 8, 28 or 29 days[a] **Method of Administration:** Oral (diet) **Vehicle/Formulation:** PMI Nutrition International, Inc. Certified Rodent LabDiet® 5002 (meal)	**Study No.** SN[redacted]547 **Location in CTD:** [資料4.2.3.7.3.2: SN[redacted]547] **GLP Compliance:** Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	30
Number of Toxicity Animals[a]	M:80	M:80
Number of Satellite Animals[b]	M:0	M:4
Plasma Concentrations of Posaconazole (ng/mL)		
Day 6 (12 hr)[c]	NA	7930 - 9950
Day 27 (12 hr)[c]	NA	8310 - 14900
Noteworthy Findings		
Died or Sacrificed Moribund	0	0
Clinical Observations		
Dehydration	0/80	9/80*
Body Weight[d]		
Mean Body Weight (%)	386.8 g	-6.95*
Mean Body Weight Gain (%)	37.9 g	-69.4*

M: Male, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined, *: Considered test article-related
a: Ten toxicity animals/group/day were sacrificed at the beginning of the light cycle on Days 7, 8, 28 and 29; ten toxicity animals/group/day were sacrificed at the end of the light cycle on Days 7, 8, 28 and 29.
b: These animals were evaluated only for plasma posaconazole concentrations on Days 6 and 27.
c: Range of observed values is presented.
d: At end of dosing period (Day 28). For controls, group means are shown. For the treated group, percent difference from control is shown.

Confidential

2.6.7.17.3.2　ラットの副腎皮質機能に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Investigative Study of Adrenal Cortical Function in Male Rats Administered SCH 56592 Via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]547 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	30
Number of Toxicity Animals	M:80	M:80
Mean Drug Consumption (mg/kg/day)	0	29.255
Food Consumption[a] (%)		
Day 7	19.9 g	-11*
Day 14	19.9 g	-9*
Day 21	19.9 g	-8*
Day 28	19.9 g	-6*
Plasma Chemistry[b]		
ACTH[c] (pg/mL), Day 7/8, AM	110.98	141.40*
ACTH (pg/mL), Day 7/8, PM	135.28	230.44*
ACTH (pg/mL), Day 28/29, AM	168.99	362.56*
ACTH (pg/mL), Day 28/29, PM	296.17	424.19*
Corticosterone (ng/mL), Day 7/8, AM	178.26	111.81*
Corticosterone (ng/mL), Day 7/8, PM	387.89	170.68*
Corticosterone (ng/mL), Day 28/29, AM	317.14	103.15*
Corticosterone (ng/mL), Day 28/29, PM	452.52	126.23*

M: Male, *: Considered test article-related
a: For controls, group means are shown. Food consumption is g/day. For the treated group, percent difference from control is shown.
b: Values represent the group mean from the respective collection days.
c: ACTH = adrenocorticotrophic hormone

C Confidential

2.6.7.17.3.2　ラットの副腎皮質機能に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Investigative Study of Adrenal Cortical Function in Male Rats Administered SCH 56592 Via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]547 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	30
Number of Toxicity Animals	M:80	M:80
Urine Chemistry		
Corticosterone (ng/kg/24 hr), Day 6/7	1077.51	269.61*
Corticosterone (ng/kg/24 hr), Day 27/28	1166.02	387.33*
Organ Weights[a] (%)		
Adrenal Glands		
Day 7 or 8	0.066 g	+66*
Day 28 or 29	0.065 g	+114*
Gross Pathology[b]		
Adrenal Glands		
-enlarged		
Day 7 or 8	0/20	16/20*
Day 28 or 29	0/20	19/20*

M: Male, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: For controls, group means are shown. For the treated group, percent differences from controls are shown for the absolute organ weights.

b: Toxicity animals sacrificed at the beginning of the light cycle on Days 7, 8, 28 and 29 were necropsied and only the adrenal glands were collected. No additional observations were made.

C Confidential

2.6.7.17.3.2　ラットの副腎皮質機能に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: One-Month Investigative Study of Adrenal Cortical Function in Male Rats Administered SCH 56592 Via Dietary Admixture

Study No: SN [redacted]547 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	30
Number of Toxicity Animals	M:80	M:80
Histopathology		
Adrenal Glands[a]		
-hypertrophy, cortical		
minimal		
Day 7 or 8	0/20	19/20*
Day 28 or 29	0/20	17/20*
mild		
Day 7 or 8	0/20	0/20
Day 28 or 29	0/20	3/20*
-vacuolation, cortical		
minimal		
Day 7 or 8	1/20	18/20*
Day 28 or 29	1/20	1/20*
mild		
Day 7 or 8	0/20	0/20
Day 28 or 29	0/20	18/20*
moderate		
Day 7 or 8	0/20	0/20
Day 28 or 29	0/20	1/20*
-cellular infiltration, mononuclear cell, cortex		
minimal		
Day 7 or 8	0/20	2/20*
Day 28 or 29	0/20	20/20*
-single cell necrosis, cortex		
minimal		
Day 7 or 8	0/20	0/20
Day 28 or 29	0/20	12/20*

M: Male, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: The adrenal glands collected from toxicity animals sacrificed at the beginning of the light cycle on Days 7, 8, 28 and 29 were examined microscopically.

Confidential

2.6.7.17.3.3　イヌの von Willebrand 因子に関する試験（原薬）

被験物質:ポサコナゾール

Study Title: Oral Toxicity Study of SCH 56592 to Determine Effects on Circulating von Willebrand Factor in Dogs

Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 19 days	**Study No.** SN [redacted]136
Initial Age: 15 to 16 months	**Duration of Postdose:** NA	**Location in CTD:** [資料4.2.3.7.3.3: SN[redacted]136]
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]	**Method of Administration:** Oral (gavage)	**GLP Compliance:** No
Special Features: NA	**Vehicle/Formulation:** 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose	
NOAEL: Not determined		

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	90
Number of Animals	M:4	M:4
Toxicokinetics		
Mean Plasma Posaconazole (μg/mL)		
Day 6	BLQ[a]	10.1
Day 13	BLQ	9.9
Day 20	BLQ	11.0
Noteworthy Findings		
Died or Sacrificed Moribund	0	0
Body Weight[b](%)	9.95 kg	-12*
Decreased Food Consumption	0/4	4/4*[c]

M: Male, BLQ: below the limit of quantitation of the assay, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable
a: Samples obtained from control dogs assayed below the limit of quantitation of the assay (0.4 μg/mL).
b: At end of dosing period. For controls, the group mean is shown. For the dose group, percent difference from control is shown.
c: Food consumption for one posaconazole-dosed dog returned to normal by Day 17.

Confidential

2.6.7.17.3.3　イヌの von Willebrand 因子に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Oral Toxicity Study of SCH 56592 to Determine Effects on Circulating von Willebrand Factor in Dogs

Study No: SN [redacted]136 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	90
Number of Animals	M:4	M:4
Clinical Observations		
Emesis	1/4	2/4*
Mucosal ulcers	0/4	4/4*
Red discolored gums	0/4	4/4*
Scant or no feces	0/4	4/4*
Hematology		
White Blood Cells[a] ($10^3/\mu L$)		
Days 16 and 19	0/4 (8.98)	1/4 (5.1-6.3)
Platelets[b] ($10^3/\mu L$)		
Day 19	237.5	172.5*
Increased Fibrin Degradation Products		
Days 9, 12, 16 and/or 19	0/4	4/4*
von Willebrand factor (Ag %)[a,c]		
Days 12, 16 and 19	0/4 (40)	3/4* (73-101)
Increased von Willebrand factor multimers[d]		
Days 12 and 16	0/1	1/2

M: Male, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable

a: For control, the group mean on Day 19 is shown. For the dose group, incidence followed by the range of values of affected individuals.

b: Decreased platelet counts in posaconazole-dosed dogs began on Day 5 and continued through Day 19. The decrease in platelet count was not progressive over the course of dosing.

c: Expressed as % of a control pool of normal plasma obtained from dogs of several breeds.

d: Agarose gel electrophoresis, with electroblotting and immunodetection was used to detect changes in plasma concentrations of von Willebrand factor multimers for one control and two posaconazole-dosed dogs.

Confidential

2.6.7.17.3.4　イヌの血液凝固に関する試験（原薬）

被験物質:ポサコナゾール

Study Title: Two-Week Oral Toxicity Study of SCH 56592 to Investigate Coagulopathy in Dogs

Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 9 to 12 days	**Study No.** SN [redacted]092
Initial Age: 13 to 16 months	**Duration of Postdose:** NA	**Location in CTD:** [資料4.2.3.7.3.4: SN[redacted]092]
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]	**Method of Administration:** Oral (gavage)	**GLP Compliance:** Yes[a]
Special Features: Evaluation of coagulation, endothelial function and electron microscopy	**Vehicle/Formulation:** 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose	
NOAEL: Not determined		

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		90	
Number of Animals	M:2	F:2	M:2	F:2
Toxicokinetics				
Mean Plasma Posaconazole Concentration (µg/mL)				
Day 6	BLQ[b]	BLQ	11.4	9.11
Day 10	BLQ	BLQ	NP	7.33
Day 13	BLQ	BLQ	8.14 (n=1)	NP

M: Male, F: Female, BLQ: below the limit of quantitation of the assay, NA: Not applicable, NP: Not Performed
a: With the exception of the following assays: Platelet aggregation, Endothelial function, 11-dehydrothromboxane B2 and Canine von Willebrand factor.
b: Samples obtained from control dogs assayed below the limit of quantitation of the assay (0.4 µg/mL).

Confidential

2.6.7.17.3.4　イヌの血液凝固に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Two-Week Oral Toxicity Study of SCH 56592 to Investigate Coagulopathy in Dogs　　**Study No:** SN [redacted]092 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		90	
Number of Animals	M:2	F:2	M:2	F:2
Noteworthy Findings				
Died or Sacrificed Moribund	0	0	1	0
Body Weight[a] (%)	10.2 kg	9.1 kg	+2	-4*
Decreased Food Consumption	0/2	0/2	1/2*[b]	2/2*
Clinical Observations				
Emesis	1/2	0/2	1/2*	2/2*
Oral mucosal ulcers	0/2	1/2	1/2*	2/2*
Abnormal stool				
-scant and/or no feces	-	0/2	-	2/2*
-mucoid stool	0/2	0/2	1/2*	2/2*
-soft feces	0/2	0/2	1/2*	2/2*
-red-streaked	-	0/2	-	2/2*
Salivation	0/2	-	1/2*	-
Ultrastructural Pathology[c]	-	-	-	-
Platelet Aggregation	-	-	-	-
Endothelial Function	-	-	-	-
11-dehydrothromboxane B2	-	-	-	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined
a: At end of dosing period. For controls, group means are shown. For the dose group, percent differences from controls are shown.
b: Absence of food consumption was observed on the day prior to death in the 90 mg/kg/day-dosed male that was found dead (Day 10); up until that point food consumption in this animal was normal.
c: Ultrastructural pathology performed on peripheral blood platelets and renal glomeruli from routinely-collected kidney section.

Confidential

2.6.7.17.3.4　イヌの血液凝固に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Two-Week Oral Toxicity Study of SCH 56592 to Investigate Coagulopathy in Dogs　**Study No:** SN [redacted]092 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		90	
Number of Animals	M:2	F:2	M:2	F:2
Hematology/Coagulation[a]				
Red blood cell count (10^6/μL) - Day 10	0/2 (7.00)	0/2 (6.60)	1/2(5.6)*	2/2 (5.2-5.3)*
Hemoglobin (g/dL) - Day 10	0/2 (16.10)	0/2 (15.35)	1/2 (13.0)*	2/2 (11.7-12.6)*
Hematocrit (%) - Day 10	0/2 (45.0)	0/2 (43.0)	1/2 (37.0)*	2/2 (33-35)*
Increased fibrin degradation products (μg/mL) – Days 6 to 13	0/2	0/2	2/2*	2/2*
Platelet count (10^3/μL) - Day 6, 8 and 10	0/2 (235.0)	0/2 (295.0)	2/2 (150-210)*	2/2 (90-160)*
White blood cell count (10^3/μL) - Day 8 and/or 10	-	0/2 (11.35)	-	2/2 (2.1-4.5)*
Lymphocyte count (10^3/μL) - Day 6, 8 and/or 10	0/2 (3.60)	0/2 (3.25)	2/2 (1.8-1.9)*	2/2 (1.3-2.0)*
Neutrophils (10^3/μL) - Day 6	-	6.70[b]	-	2/2 (9.5-11.2)*
Neutrophils (10^3/μL) - Day 8 and 10	-	0/2 (6.75)	-	2/2 (0.1-3.1)*
Band neutrophils (10^3/μL) - Day 6 and/or 10	-	0/2 (0.20)	-	2/2 (0.3-1.2)*
Metamyelocytes (10^3/μL) - Day 6 and/or 10	NA	NA	NA	2/2 (0.1-0.4)*
Myelocytes (10^3/μL) - Day 10	NA	NA	NA	1/2 (0.0-0.2)*
Eosinophils (10^3/μL) - Day 6, 8 and 10	-	0/2 (0.35)	-	2/2 (0.0-0.1)*
Monocytes (10^3/μL) - Day 8 and/or 10	0/2 (0.95)	0/2 (0.85)	2/2 (1.8-2.1)*	1/2 (0.9-3.5)*
Nuclear pyknosis - Day 6	NA	NA	NA	1/2*
Döhle bodies - Day 6, 8 and/or 10	NA	NA	NA	2/2*
Cytoplasmic basophilia - Day 6, 8 and 10	NA	NA	NA	2/2*
Giant platelets - Day 10 or 13	0/2	NA	1/2*	1/2*

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Where appropriate, the Day 10 group mean values for controls are shown; for the 90 mg/kg/day dose group, incidence is followed by the value or range of values of the affected individual(s).

b: The Day 6 group mean value for controls is shown.

Confidential

2.6.7.17.3.4　イヌの血液凝固に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Two-Week Oral Toxicity Study of SCH 56592 to Investigate Coagulopathy in Dogs　**Study No:** SN [redacted]092 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		90	
Number of Animals	M:2	F:2	M:2	F:2
Serum Chemistry[a]				
Potassium (mEq/L) - Day 10	0/2 (4.35)	0/2 (4.45)	1/2 (3.5)*	2/2 (3.1-3.9)*
Calcium (mg/dL) - Day 10 and/or 13	0/2 (10.95)	0/2 (10.55)	1/2 (9.6 - 10.2)*	2/2 (9.2-9.8)*
Phosphorus (mg/dL) - Day 10	0/2 (4.0)	-	1/2 (3.6)*	-
Alkaline Phosphatase (U/L) Day 10 and/or 13	0/2 (57.5)	0/2 (39.5)	1/2 (98-104)*	2/2 (134-161)*
Alanine Aminotransferase (U/L) - Day 3, 10 and/or 13	0/2 (41.5)	0/2 (26.5)	2/2 (32-70)*	2/2 (46-110)*
Albumin (g/dL) -Day 10	0/2 (3.10)	0/2 (3.00)	1/2 (2.4) *	2/2 (2.4-2.5)*
Total Protein (g/dL) - Day 10	-	0/2 (5.70)	-	2/2 (5.2-5.3)*
Gross Pathology				
Tongue, palate and/or lip				
-erosions/ulcers on mucous membranes	0/1	1/2	1/2*	1/2*
Lung				
-middle lobe, dark red discoloration	0/1	-	1/2*[b]	-
Stomach				
-mucosa discoloration, focal	-	0/2	-	1/2*
Jejunum, mucosal surface				
-dark red discoloration	0/1	-	1/2*[b]	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: The Day 10 group mean values for controls are shown; for the 90 mg/kg/day dose group, incidence is followed by the value or range of values of the affected individual(s).

b: Observation limited to animal found dead.

Confidential

2.6.7.17.3.4　イヌの血液凝固に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Two-Week Oral Toxicity Study of SCH 56592 to Investigate Coagulopathy in Dogs　**Study No:** SN [redacted]092 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		90	
Number of Animals	M:2	F:2	M:2	F:2
Colon, mucosal surface				
-red discoloration	0/1	0/2	1/2*[a]	1/2*
Ileum, mucosal surface				
-dark red discoloration	0/1	-	1/2*[a]	-
Cecum, mucosal surface				
-dark red discoloration	0/1	-	1/2*[a]	-
Histopathology				
Mandibular Lymph Nodes				
-vacuolated histiocytes				
minimal	0/1	0/2	1/2*	0/2
mild	0/1	0/2	1/2*	2/2*
Thymus				
-vacuolated histiocytes				
mild	0/1	0/2	2/2*	1/2*
moderate	0/1	0/2	0/2	1/2*
-atrophy				
minimal	0/1	1/2	0/2	0/2
mild	0/1	1/2	0/2	0/2
moderate	0/1	0/2	1/2*	2/2*
severe	0/1	0/2	1/2*	0/2
Tongue				
-ulcer				
moderate	0/1	0/2	0/2	1/2*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined
a: Observation limited to animal found dead.

Confidential

2.6.7.17.3.4　イヌの血液凝固に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Two-Week Oral Toxicity Study of SCH 56592 to Investigate Coagulopathy in Dogs　**Study No:** SN[redacted]092 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		90	
Number of Animals	M:2	F:2	M:2	F:2
Oral Cavity				
-thrombosis of the blood vessels				
moderate	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2
Lungs				
-thrombus				
minimal	0/1	0/2	0/2	1/2*
-vacuolated histiocytes				
minimal	0/1	0/2	2/2*	1/2*
mild	0/1	0/2	0/2	1/2*
-bronchitis/bronchiolitis				
moderate	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2
-edema				
moderate	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2
-pleuritis				
mild	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2
-bronchopneumonia				
severe	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2
-hemorrhage				
severe	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2
-necrosis				
moderate	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2
-congestion				
mild	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined
a: Observation limited to animal found dead.

Confidential

2.6.7.17.3.4　イヌの血液凝固に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Two-Week Oral Toxicity Study of SCH 56592 to Investigate Coagulopathy in Dogs　**Study No:** SN[redacted]092 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		90	
Number of Animals	M:2	F:2	M:2	F:2
-megakaryocytes				
minimal	1/1	0/2	0/2	0/2
mild	0/1	0/2	2/2*	2/2*
Spleen				
-vacuolated histiocytes				
minimal	0/1	0/2	2/2*	0/2
mild	0/1	0/2	0/2	2/2*
Bone Marrow				
-hypocellularity or hypoplasia				
moderate	0/1	0/2	1/2*[b]	2/2*
Jejunum				
-vacuolated histiocytes, GALT[a]				
mild	0/1	0/2	2/2*	1/2*
moderate	0/1	0/2	0/2	1/2*
-hemorrhage				
mild	0/1	0/2	1/2*[b]	0/2
-inflammation				
mild	0/1	0/2	1/2*[b]	0/2
Colon				
-vacuolated histiocytes, GALT[a]				
minimal	0/1	0/2	1/2*	0/2
mild	0/1	0/2	1/2*	2/2*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined
a: GALT: Gut-associated lymphoid tissue
b: Observation limited to animal found dead.

Confidential

2.6.7.17.3.4　イヌの血液凝固に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Two-Week Oral Toxicity Study of SCH 56592 to Investigate Coagulopathy in Dogs　**Study No:** SN[redacted]092 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		90	
Number of Animals	M:2	F:2	M:2	F:2
Ileum				
-lymphoid depletion (Peyer's Patches)				
mild	0/1	0/2	0/2	1/2*
moderate	0/1	0/2	1/2*	1/2*
-lymphoid necrosis				
severe	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2
-vacuolated histiocytes, GALT[b]				
mild	0/1	0/2	1/2*	1/2*
moderate	0/1	0/2	1/2*	1/2*
-hemorrhage				
severe	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2
-thrombosis				
moderate	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2
-necrosis				
severe	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2
Cecum				
-lymphoid necrosis				
moderate	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2
-hemorrhage				
mild	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2
-necrosis				
mild	0/1	0/2	1/2*[a]	0/2

*: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined
a: Observation limited to animal found dead.
b: GALT: Gut-associated lymphoid tissue

Confidential

2.6.7.17.3.4　イヌの血液凝固に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: Two-Week Oral Toxicity Study of SCH 56592 to Investigate Coagulopathy in Dogs　**Study No:** SN [redacted]092 (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		90	
Number of Animals	M:2	F:2	M:2	F:2
-vacuolated histiocytes, GALT[a]				
minimal	0/1	0/2	0/2	0/2
mild	0/1	0/2	2/2*	1/2*
moderate	0/1	0/2	0/2	1/2*
-thrombosis				
mild	0/1	0/2	1/2*[b]	0/2
Mesenteric Lymph Node				
-vacuolated histiocytes				
mild	0/1	0/2	2/2*	1/2*
moderate	0/1	0/2	0/2	1/2*
Liver				
-Kupffer cell prominent				
minimal	0/1	0/2	1/2*	0/2
-Kupffer cell vacuolation				
mild	0/1	0/2	1/2*[b]	0/2
moderate	0/1	0/2	0/2	2/2*
Duodenum				
-vacuolated histiocytes, GALT[a]				
minimal	0/1	0/2	0/1	1/2*
Stomach				
-vacuolated histiocytes, lymphoid follicles				
mild	0/1	0/2	0/1	1/2*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined
a: GALT: Gut-associated lymphoid tissue
b: Observation limited to animal found dead.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）

被験物質:ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Species/Strain: Dog/Beagle **Initial Age:** 5.5 to 6.5 months old **Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted] **Special Features:** Neurological examinations and electrophysiology observations **NOAEL:** Not identified	**Duration of Dosing:** 54 weeks **Duration of Postdose:** 1 and 3 months **Method of Administration:** Oral (gavage) **Vehicle/Formulation:** 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose	**Study No.** SN[redacted]029 **Location in CTD:** [資料4.2.3.7.3.5: SN[redacted]029] **GLP Compliance:** Yes, with the exception of electrophysiological observations

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Toxicokinetics										
Mean Plasma Concentrations (ng/mL)[c]										
Week 6 (Day 42)	NA		4800		NA		4710[d]		NA	
Week 15 (Day 105)	NA		4670		NA		4470		NA	
Day Prior to Scheduled Sacrifice[e]	NA		NA		NA		7250		NA	

M: Male, F: Female, NA: Not applicable

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: Data presented are combined male and female values.

d: n = 3

e: Group 4 was dosed for 196 days before blood sample collection.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations　**Study No:** SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	1[c]	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: This death was attributed to a gavage dosing error.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Toxicokinetics										
Mean Plasma Concentrations (ng/mL)[c]										
Week 6 (Day 42)	3770		NA		4820		NA		4800[d]	
Week 15 (Day 105)	5080		NA		4510		NA		5580[d]	
Day Prior to Scheduled Sacrifice[e]	7630		NA		7110[f]		NA		NC[g]	

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, NC: Not able to be calculated due to below the limit of quantitation (4 ng/mL)

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: Data presented are combined male and female values.

d: n = 12

e: Group 6 was dosed for 287 days before blood sample collection. Group 8 was dosed for 378 days before blood sample collection. Group 10 was also dosed for 378 days but blood samples were not collected until Day 469 (recovery period).

f: n = 2

g: n = 10

C Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1[c]
Body Weight	-	-	-	-	1[d]	1[e]	-	-	1[f]	-
Food Consumption	-	-	-	-	1[g]	1[h]	-	-	1[i]	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: This death was attributed to gavage dosing error.

d: One posaconazole-dosed male in Group 8 had test article-related body weight loss during the study. This male lost 22% of its body weight during Weeks 17-21.

e: One posaconazole-dosed female in Group 8 had test article-related body weight loss during the study. This female lost 21% of its body weight during Weeks 11-16.

f: One posaconazole-dosed male in Group 10 had test article-related body weight loss during the study. This male lost 21% of its body weight during Weeks 6-8 and 32% of its body weight during Weeks 12-16.

g: One posaconazole-dosed male in Group 8 had occurrences of absent or reduced food consumption during Weeks 19-21. This dog was offered canned food and was hand-fed to encourage food consumption. This dog consumed 0-191 g of food daily for 11 days during Weeks 19-21.

h: One posaconazole-dosed female in Group 8 had occurrences of absent or reduced food consumption during Weeks 9-17. This dog was offered canned food and was hand-fed to encourage food consumption. This dog consumed 0-189 g of food daily for 43 days during Weeks 9-17.

i: One posaconazole-dosed male in Group 10 had occurrences of reduced food consumption during Weeks 14-16. This dog was offered canned food and was hand-fed to encourage food consumption. This dog consumed 44-149 g food daily for 14 days during Weeks 14-16.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Clinical Observations										
Decreased activity	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Hunched posture	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-
Emaciated	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Eyelid closed	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-
Impaired limb function	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Physical Examinations[c] (all intervals, Weeks 13, 26, 39, 52 and 65 and prior to scheduled necropsy)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurological Examinations										
Week 14										
Abnormal posture (hunched stance, reluctance to move)	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2
Right miosis	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2
Favoring right limb	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2
Pain at tail extension	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: Body temperature, heart rate and respiratory rate

C Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations　**Study No:** SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Neurological Examinations										
Week 27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 67	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrophysiological Observations (all intervals, Weeks 12/13, 27/28, 39/40, 53, 59 and 67)										
Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEP)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Visual Evoked Potentials (VEP)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Somatosensory Evoked Potentials (SEP)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peroneal M and F Wave Responses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Clinical Observations										
Decreased activity	1/2[c]	0/2	0/2	0/2	1/2*	1/2*	0/6	0/6	1/6*	0/6
Hunched posture	0/2	-	0/2	-	1/2*	-	0/6	-	0/6	-
Emaciated	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/6	0/6	1/6*	1/6[d]
Eyelid closed	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/6	-	1/6*	-
Impaired limb function	1/2[e]	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/6	0/6	0/6	0/6
Physical Examinations[f] (all intervals, Weeks 13, 26, 39, 52 and 65 and prior to scheduled necropsy)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: Decreased activity in one posaconazole-dosed male in Group 6 was unrelated to administration of test article because it was transient and was not accompanied by any other adverse findings.

d: This was unrelated to posaconazole. It occurred as a result of a gavage dosing injury.

e: Impaired limb function in one posaconazole-dosed male in Group 6 was unrelated to administration of test article because it was transient and was accompanied by swelling of the limb. No other adverse findings were noted in the affected dog.

f: Body temperature, heart rate and respiratory rate

C Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Neurological Examinations										
Week 14										
Abnormal posture (hunched stance, reluctance to move)	-	0/2	-	0/2	-	1/2*[c]	-	0/6	-	0/6
Right miosis	-	0/2	-	0/2	-	1/2*[c]	-	0/6	-	0/6
Favoring right limb	-	0/2	-	0/2	-	1/2*[c]	-	0/6	-	0/6
Pain at tail extension	-	0/2	-	0/2	-	1/2*[c]	-	0/6	-	0/6
Week 27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 67	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrophysiological Observations (all intervals, Weeks 12/13, 27/28, 39/40, 53, 59 and 67)										
Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEP)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Visual Evoked Potentials (VEP)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Somatosensory Evoked Potentials (SEP)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peroneal M and F Wave Responses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: These findings were not directly related to the administration of the test article. These findings were secondary to an irregularly distributed vasculopathy characterized by vasculitis and thrombosis, including vasculitis and/or thrombosis in the spinal cord and sciatic nerve.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Hematology[c]										
White blood cell count ($1x10^3/mm^3$)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Neutrophils ($1x10^3/mm^3$)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Monocytes ($1x10^3/mm^3$)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Platelets ($1x10^3/mm^3$)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Serum Chemistry[c]										
Calcium (mg/dL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Alkaline phosphatase (U/L)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Albumin (g/dL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Albumin/Globulin ratio	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Phosphorus (mg/dL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: Hematology and serum chemistry determinations were only performed on the four posaconazole-dosed dogs sacrificed prior to the scheduled necropsy.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations　**Study No:** SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Hematology[c]										
White blood cell count ($1x10^3/mm^3$)	NA	NA	NA	NA	8.2[d]	20.2*[d]	NA	NA	24.3*[d]	36.2[d,e]
Neutrophils ($1x10^3/mm^3$)	NA	NA	NA	NA	5.20[d]	14.35*[d]	NA	NA	15.87*[d]	30.34[d,e]
Monocytes ($1x10^3/mm^3$)	NA	NA	NA	NA	0.20[d]	2.78*[d]	NA	NA	3.31*[d]	2.82[d,e]
Platelets ($1x10^3/mm^3$)	NA	NA	NA	NA	397[d]	532[d]	NA	NA	719*[d]	454[d]
Serum Chemistry[c]										
Calcium (mg/dL)	NA	NA	NA	NA	10.1[d]	7.7*[d]	NA	NA	7.6*[d]	8.1*[d]
Alkaline phosphatase (U/L)	NA	NA	NA	NA	52[d]	135*[d]	NA	NA	269*[d]	198*[d]
Albumin (g/dL)	NA	NA	NA	NA	2.7[d]	1.7*[d]	NA	NA	1.3*[d]	1.6*[d]
Albumin/Globulin ratio	NA	NA	NA	NA	1.0[d]	0.4*[d]	NA	NA	0.3*[d]	NA
Phosphorus (mg/dL)	NA	NA	NA	NA	5.9[d]	3.8*[d]	NA	NA	5.9[d]	3.6*[d]

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: Hematology and serum chemistry determinations were only performed on the four posaconazole-dosed dogs sacrificed prior to the scheduled necropsy.

d: n = 1

e: These findings were a result of an abscess that developed as a result of a gavage dosing error.

C Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN[redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Unscheduled Veterinary Examinations[c]										
Pain upon palpation or examination of neck and/or limb movement	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Decreased range of motion	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hyperthermia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Decreased use of limb(s)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: Unscheduled veterinary examinations on unscheduled sacrificed dogs prior to sacrifice

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN[redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Unscheduled Veterinary Examinations[c]										
Pain upon palpation or examination of neck and/or limb movement	NA	NA	NA	NA	1*	1*	NA	NA	1*	NA
Decreased range of motion	NA	NA	NA	NA	1*	-	NA	NA	-	NA
Hyperthermia	NA	NA	NA	NA	-	1*	NA	NA	-	NA
Decreased use of limb(s)	NA	NA	NA	NA	-	1*	NA	NA	-	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: Unscheduled veterinary examinations on unscheduled sacrificed dogs prior to sacrifice

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN[redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Organ Weights[c] **(%)**										
Adrenal Glands	0.83 g	0.93 g	+66*[d]	+5	0.91 g[e]	0.80 g[e]	+26[e]	+43[e]	NA	0.82 g[e]
Heart	79.35 g	-	-6	-	91.39 g[e]	-	+32*[e]	-	NA	-
Liver	301.76 g	-	-7	-	353.06 g[e]	-	+3*[e]	-	NA	-
Thymus	5.38 g	8.47 g	+4	-82*[f]	2.56 g[e]	2.17 g[e]	+46[e]	-37*[e]	NA	3.68 g[e]

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences are shown for the absolute organ weights.

d: One male in Group 2 had a test article-related increase in adrenal gland weight. The percent difference reflects 1/2 males with a test article-related increase in adrenal gland weight.

e: n = 1

f: One female in Group 2 had a test article-related decrease in thymus weight. The percent difference reflects 1/2 females with a test article-related decrease in thymus weight.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F :2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Organ Weights[c] **(%)**										
Adrenal Glands	1.65 g*[d,e]	+111*[d]	1.13 g[d]	1.14 g[d]	NA	NA	0.96 g[f]	1.19 g[f]	+34*[g h]	+6[h]
Heart	94.30 g[d,e]	-	89.60 g[d]	-	NA	-	85.41 g[f]	-	+25*[h,i]	-
Liver	314.52 g[d,e]	-	305.87 g[d]	-	NA	-	270.38 g[f]	-	+7[h]	-
Thymus	3.27 g[d,e]	-41[d]	2.70 g[d]	3.04 g[d]	NA	NA	2.99 g[f]	3.38 g[f]	-57*[h,j]	+14[h]

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, NA: Not applicable

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences are shown for the absolute organ weights.

d: n = 1

e: Absolute organ weight

f: n = 5

g: One male in Group 10 had a test article-related increase in adrenal gland weight. The percent difference reflects 1/4 males with a test article-related increase in adrenal gland weight.

h: n = 4

i: One male in Group 10 had a test article-related increase in heart weight. The percent difference reflects 1/4 males with a test article-related increase in heart weight.

j: Two males in Group 10 had a test article-related decrease in thymus weight. The percent difference reflects 2/4 males with a test article-related decrease in thymus weight.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN[redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Gross Pathology										
Heart										
- Discoloration	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-
Spinal Cord										
- Discoloration	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-
Thymus										
- Small	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-
Lungs										
- Discoloration	1/2	0/2	0/2	2/2*[c]	0/2	0/2	1/2	1/2	1/2	0/2

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

c: Discoloration in lungs of one Group 2 female was test article-related.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN[redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Gross Pathology										
Heart										
- Discoloration	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/6	-	1/6*	-
Spinal Cord										
- Discoloration	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/6	-	1/6*	-
Thymus										
- Small	0/2	-	0/2	-	0/2	-	0/6	-	1/6*	-
Lungs										
- Discoloration	0/2	1/2*	0/2	0/2	0/2	0/2	1/6	0/6	3/6	3/6

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations　**Study No:** SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Histopathology										
Brain										
- Vacuolation-cytoplasmic, neuronal										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	1/2*	0/2	0/2
- Enlarged, axonal										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	2/2*	0/2	0/2
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Thrombosis										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Proliferation, vascular, intima										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Malacia										
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Hemorrhage(s), perivascular										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Spinal Cord										
- Vacuolation-cytoplasmic, dorsal root ganglia, neuronal										
minimal	0/2	0/2	2/2*	2/2*	0/2	0/2	2/2*	2/2*	0/2	0/2
- Enlarged axonal										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN[redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Spinal Cord										
- Cellular infiltration, meninges, mononuclear cell										
minimal	0/2	1/2	1/2*	0/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Vasculitis, meninges, focal										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/2
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/2	0/2
moderate	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Thrombosis, meninges										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Hemorrhage(s), subdural space										
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Degeneration, dorsal root nerve fiber										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Cuffing, perivascular, lymphoid										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Mononuclear cell infiltration, interstitial										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Malacia										
severe	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

C Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations　**Study No:** SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Spinal Cord										
- Fibrosis, meninges, focal/multifocal										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Nerve-Peripheral										
- Vasculitis, perineural, connective tissue										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/1	0/2	0/2	0/2
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/1	1/2*	0/2	0/2
- Cellular infiltration, macrophage, perineural										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/1	1/2*	0/2	0/2
- Cellular infiltration, neutrophilic, perineural										
moderate	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/1	0/2	0/2	0/2
- Arteriolosclerosis										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/1	0/2	0/2	0/2
- Degeneration, diffuse										
moderate	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/1	0/2	0/2	0/2
- Thrombosis										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/1	0/2	0/2	0/2

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

C Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Small Intestine										
- Vacuolation-cytoplasmic, neuronal, ganglion										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/2
- Vacuolation-cytoplasmic, gut-associated lymphoid tissue, macrophage										
minimal	0/2	0/2	2/2*	0/2	0/2	0/2	2/2*	2/2*	0/2	0/2
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Vasculitis										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Vasculitis, gut-associated lymphoid tissue										
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Cellular infiltration, neutrophilic, gut-associated lymphoid tissue										
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
- Thrombosis, gut-associated lymphoid tissue										
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations　**Study No:** SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Large Intestine										
- Vacuolation-cytoplasmic, neuronal, ganglion										
minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
- Vacuolation-cytoplasmic, gut-associated lymphoid tissue, macrophage										
minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lung										
-Vacuolation-cytoplasmic, alveolar macrophage										
minimal	0/1	NA	NA	1/2*	0/1	NA	0/1	0/1	0/1	NA
Lymph Nodes										
- Accumulation, macrophage, vacuolated										
minimal	NA	NA	NA	1/1*	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Thymus										
- Vacuolation-cytoplasmic, macrophage										
minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
- Thrombosis										
mild	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	1		2		3		4		5	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Thymus										
- Hemorrhage										
moderate	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
- Atrophy										
severe	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Heart										
- Cellular infiltration, neutrophilic, focal										
mild	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
- Necrosis, vascular, focal										
minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
- Degeneration, myocardial, focal										
mild	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Histopathology										
Brain										
- Vacuolation-cytoplasmic, neuronal										
minimal	1/2*	1/2*	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/6	0/6	4/6*	3/6*
- Enlarged, axonal										
minimal	1/2*	1/2*	0/2	1/2	1/2*	1/2*	0/6	0/6	5/6*	6/6*
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/6	0/6	0/6	0/6
- Thrombosis										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/6	0/6	0/6	0/6
- Proliferation, vascular, intima										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/6	0/6	0/6	0/6
- Malacia										
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/6	0/6	0/6	0/6
- Hemorrhage(s), perivascular										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/6	0/6	0/6	0/6
Spinal Cord										
- Vacuolation-cytoplasmic, dorsal root ganglia, neuronal										
minimal	2/2*	2/2*	0/2	0/2	2/2*	2/2*	0/6	0/6	6/6*	6/6*
- Enlarged axonal										
minimal	2/2*	1/2*	0/2	0/2	1/2*	1/2*	0/6	0/6	5/6*	6/6*

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

C Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN[redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Spinal Cord										
- Cellular infiltration, meninges, mononuclear cell										
minimal	1/2*	0/2	1/2	0/2	1/2*	1/2*	1/6	0/6	0/6	0/6
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/6	0/6	1/6*	0/6
- Vasculitis, meninges, focal										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/6	0/6	1/6*	0/6
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/6	0/6	1/6*	0/6
moderate	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/6	0/6	0/6	1/6*
- Thrombosis, meninges										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/6	0/6	0/6	0/6
- Hemorrhage(s), subdural space										
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/6	0/6	1/6*	0/6
- Degeneration, dorsal root nerve fiber										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/6	0/6	0/6	1/6*
- Cuffing, perivascular, lymphoid										
minimal	0/2	1/2*	0/2	0/2	0/2	0/2	1/6	0/6	0/6	0/6
- Mononuclear cell infiltration, interstitial										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/6	0/6	1/6*	0/6
- Malacia										
severe	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/6	0/6	0/6	0/6

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

C Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations　**Study No:** SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Spinal Cord										
- Fibrosis, meninges, focal/multifocal										
minimal	1/2*	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/2	2/6	3/6	3/6*	4/6*
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/6	0/6	0/6	0/6
Nerve-Peripheral										
- Vasculitis, perineural, connective tissue										
minimal	NA	NA	0/2	0/2	0/2	0/2	0/6	0/6	1/6*	0/6
mild	NA	NA	0/2	0/2	0/2	0/2	0/6	0/6	0/6	0/6
- Cellular infiltration, macrophage, perineural										
minimal	NA	NA	0/2	0/2	0/2	0/2	0/6	0/6	0/6	0/6
- Cellular infiltration, neutrophilic, perineural										
moderate	NA	NA	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/6	0/6	0/6	0/6
- Arteriolosclerosis										
minimal	NA	NA	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/6	0/6	0/6	0/6
- Degeneration, diffuse										
moderate	NA	NA	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/6	0/6	0/6	0/6
- Thrombosis										
minimal	NA	NA	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/6	0/6	0/6	0/6

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, NA: Not applicable, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

C Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Small Intestine										
- Vacuolation-cytoplasmic, neuronal, ganglion										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/6	0/6	0/6	0/6
- Vacuolation-cytoplasmic, gut-associated lymphoid tissue, macrophage										
minimal	0/2	1/2*	0/2	0/2	1/2*	1/2*	0/6	0/6	1/6*	0/6
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/2	0/6	0/6	0/6	0/6
- Vasculitis										
minimal	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/6	0/6	0/6	1/6*
- Vasculitis, gut-associated lymphoid tissue										
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/6	0/6	0/6	0/6
- Cellular infiltration, neutrophilic, gut-associated lymphoid tissue										
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/6	0/6	0/6	0/6
- Thrombosis, gut-associated lymphoid tissue										
mild	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/6	0/6	0/6	0/6

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN[redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Large Intestine										
- Vacuolation-cytoplasmic, neuronal, ganglion										
minimal	1/1*	NA	NA	NA	NA	0/1	NA	NA	NA	0/1
- Vacuolation-cytoplasmic, gut-associated lymphoid tissue, macrophage										
minimal	1/1*	NA	NA	NA	NA	0/1	NA	NA	NA	1/1*
Lung										
-Vacuolation-cytoplasmic, alveolar macrophage										
minimal	NA	1/1*	NA	NA	NA	NA	0/2	0/2	0/3	0/4
Lymph Nodes										
- Accumulation, macrophage, vacuolated										
minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0/1
Thymus										
- Vacuolation-cytoplasmic, macrophage										
minimal	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA	NA	0/1	0/1
- Thrombosis										
mild	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA	NA	0/1	0/1

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined, NA: Not applicable

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

Confidential

2.6.7.17.3.5　イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: A 12-Month Oral Gavage Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Beagle Dogs with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]029 (Continued)

Group Number[a]	6		7		8		9		10	
Daily Dose (mg/kg/day)	30[b]		0 (Control)		30[b]		0 (Control)		30[b]	
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Thymus										
- Hemorrhage										
moderate	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA	NA	0/1	0/1
- Atrophy										
severe	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA	NA	1/1*	1/1*
Heart										
- Cellular infiltration, neutrophilic, focal										
mild	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA
- Necrosis, vascular, focal										
minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA
- Degeneration, myocardial, focal										
mild	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1*	NA

M: Male, F: Female, NA: Not applicable, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined

a: Duration of dosing for Groups 1 and 2 was 3 months, Groups 3 and 4 was 6 months, Groups 5 and 6 was 9 months, and Groups 7 through 10 was 12 months. Dogs in Groups 1 through 8 were sacrificed at the completion of dosing. Dogs in Groups 9 and 10 were retained for a three-month postdose period following 12 months of dosing.

b: During Week 1, dogs in the posaconazole groups received 3 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 0.6 mg/mL. During Week 2, dogs in the posaconazole groups received 10 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 2 mg/mL. Starting at Week 3 and continuing through Week 54, dogs in the posaconazole groups received 30 mg/kg/day posaconazole at a concentration of 6 mg/mL. Dose volume (5 mL/kg) remained constant throughout the study for all dogs.

Confidential

2.6.7.17.3.6　サルの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）

被験物質:ポサコナゾール

Study Title: 12-Month Oral (Gavage) Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus **Initial Age:** 2 to 3 years old **Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted]	**Duration of Dosing:** 26 or 52 weeks **Duration of Postdose:** 1 and 3 months **Method of Administration:** Oral (gavage)	**Study No.** SN[redacted]283 **Location in CTD:** [資料4.2.3.7.3.6: SN[redacted]283] **GLP Compliance:** Yes, with the exception of electrophysiological observations and conduct of some prestudy activities without a final protocol.
Special Features: Neurological examinations and electrophysiology observations	**Vehicle/Formulation:** 0.4% (w/v) aqueous methylcellulose	

NOAEL: 180 mg/kg/day for neurotoxicity/neuropathology findings

	M	F
Plasma Analysis of Posaconazole Mean Plasma Concentrations (ng/mL) Dose: 180 mg/kg/day		
Week 12	7650 (n=10)	5590 (n=10)
Week 24	7770 (n=9)	5880 (n=10)
Week 38	5600 (n=6)	5030 (n=8)
Week 49	4620 (n=6)	4150 (n=8)
Week 55[a]	4.67 (n=2)	BLQ (n=4)
Week 64[b]	BLQ (n=2)	BLQ (n=4)

M: Male, F: Female, BLQ: below the limit of quantitation of the assay (4.0 ng/mL)
a: 15 days after the last dose
b: 80 days after the last dose

Confidential

2.6.7.17.3.6　サルの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 12-Month Oral (Gavage) Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations　**Study No:** SN [redacted]283 (Continued)

Group Number[a]	1A		2A		1B		2B		1C		2C	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		180		0 (Control)		180		0 (Control)		180	
Number of Animals[b]	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 4	F: 4	M: 6	F: 4	M: 4	F: 4	M: 2	F: 4
Noteworthy Findings												
Died or Sacrificed Moribund	0	0	1[c]	0	0	0	0	0	0	0	1[c]	0
Body Weight Parameters	(n=10)		(n=9)		(n=8)		(n=6)		(n=4)		(n=2)	
Body Weight (%)[d]	2.6 kg	-	-12*	-	3.3 kg	-	-9*	-	3.8 kg	-	-8*	-
Body Weight Gain (%)[e]	0.7 kg	-	-43*	-	1.4 kg	-	-21*	-	1.9 kg	-	-16*	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis/Urine Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurologic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related

a: Subset A was dosed for 6 months and necropsy occurred during Week 27, Subset B was dosed for 12 months and necropsy occurred during Week 53 and Subset C was dosed for 12 months and necropsy occurred during Week 66.

b: Two 180 mg/kg/day-dosed males were found dead/sacrificed prior to scheduled necropsy. As a result, 2 males (instead of 4) were terminated at the Week 66 necropsy.

c: One male was sacrificed during Week 18 (Day 124) due to persistent diarrhea, which did not resolve despite interventional treatment; the other male died during Week 33 (Day 230) as a result of a gavage dosing injury. Both of these deaths were considered unrelated to posaconazole administration.

d: For controls, group means are shown (Week 27 for Subset A; Week 53 for Subset B; Week 66 for Subset C). For dose groups, percent differences from the respective controls are shown.

e: For controls, group means are shown (Weeks 1 - 27 for Subset A; Weeks 1 - 53 for Subset B; Weeks 1 - 66 for Subset C). For dose groups, percent differences from the respective controls are shown.

Confidential

2.6.7.17.3.6　サルの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 12-Month Oral (Gavage) Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations　**Study No:** SN [redacted]283 (Continued)

Group Number[a]	1A		2A		1B		2B		1C		2C	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		180		0 (Control)		180		0 (Control)		180	
Number of Animals[b]	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 4	F: 4	M: 6	F: 4	M: 4	F: 4	M: 2	F: 4
Electrophysiologic Examinations (all intervals, Weeks 13, 25, 39, 50, 57 and 65)												
Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEP)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Visual Evoked Potentials (VEP)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Somatosensory Evoked Potentials (SEP)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peroneal M and F wave responses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sural Conduction	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings

a: Subset A was dosed for 6 months and necropsy occurred during Week 27, Subset B was dosed for 12 months and necropsy occurred at Week 53 and Subset C was dosed for 12 months and necropsy occurred at Week 66.

b: Two 180 mg/kg/day-dosed males were found dead/sacrificed prior to scheduled necropsy. As a result, 2 males (instead of 4) were terminated at the Week 66 necropsy.

Confidential

2.6.7.17.3.6　サルの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 12-Month Oral (Gavage) Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations　**Study No:** SN [redacted]283 (Continued)

Group Number	1		2	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		180	
Number of Animals	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Hematology				
Week 12				
Red Blood Cells (10^6/μL)	5.48	-	5.12*	-
Hemoglobin (g/dL)	13.0	-	12.4*	-
Hematocrit (%)	40.3	-	38.3*	-
Lymphocytes (10^3/μL)	6.0	5.0	8.8*	10.1*
Monocytes (10^3/μL)	0.4	0.5	0.9*	1.2*
Week 24				
Red Blood Cells (10^6/μL)	5.48	-	5.14*	-
Hemoglobin (g/dL)	12.9	-	12.4*	-
Hematocrit (%)	39.9	-	38.3*	-
Lymphocytes (10^3/μL)	5.0	4.6	8.1*	6.9*
Monocytes (10^3/μL)	0.4	0.6	0.9*	1.0*
Week 38				
Red Blood Cells (10^6/μL)	5.51	-	5.03*	-
Hemoglobin (g/dL)	13.1	-	12.0*	-
Hematocrit (%)	39.9	-	36.8*	-
Lymphocytes (10^3/μL)	4.9	5.9	7.3*	8.3*
Monocytes (10^3/μL)	0.5	0.4	0.8*	0.8*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related

Confidential

2.6.7.17.3.6　サルの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 12-Month Oral (Gavage) Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations　**Study No:** SN [redacted]283 (Continued)

Group Number	1		2	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		180	
Number of Animals	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Week 49				
Red Blood Cells (10^6/μL)	5.52	-	5.03*	-
Hemoglobin (g/dL)	13.2	-	12.0*	-
Hematocrit (%)	40.1	-	36.7*	-
Lymphocytes (10^3/μL)	5.7	4.9	6.8*	7.0*
Monocytes (10^3/μL)	0.5	0.5	0.9*	1.0*
Week 64				
Red Blood Cells (10^6/μL)	5.49	-	5.08*	-
Hemoglobin (g/dL)	13.1	-	12.2*	-
Hematocrit (%)	40.2	-	37.6*	-
Coagulation				
Week 12				
Fibrinogen (mg/dL)	-	198	-	226*
Week 24				
Fibrinogen (mg/dL)	-	215	-	273*
Week 38				
Fibrinogen (mg/dL)	-	255	-	276*
Week 49				
Fibrinogen (mg/dL)	-	222	-	285*
Week 64				
Fibrinogen (mg/dL)	-	203	-	266*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related

C Confidential

2.6.7.17.3.6　サルの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 12-Month Oral (Gavage) Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]283 (Continued)

Group Number	1		2	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		180	
Number of Animals	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Serum Chemistry				
Week 12				
Cholesterol (mg/dL)	145	151	166*	163*
Calcium (mg/dL)	10.7	10.9	10.2*	10.3*
Alkaline Phosphatase (IU/L)	917	-	529*	-
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	58	-	102 (499*)[a]	-
Alanine Aminotransferase (IU/L)	50	-	102 (458*)[a]	-
Week 24				
Cholesterol (mg/dL)	154	154	187*	192*
Calcium (mg/dL)	10.8	10.9	10.0*	10.3*
Alkaline Phosphatase (IU/L)	887	-	566*	-
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	46	-	53 (121*)[a]	-
Alanine Aminotransferase (IU/L)	46	-	63 (133*)[a]	-

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related

a: A transient increase in aminotransferase activities occurred in one 180 mg/kg/day-dosed male with the highest elevations observed at Week 12. By Week 49, the aminotransferase activities for this male were unremarkable. The 180 mg/kg/day group mean is presented followed parenthetically by the value of the affected male.

Confidential

2.6.7.17.3.6　サルの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 12-Month Oral (Gavage) Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations

Study No: SN [redacted]283 (Continued)

Group Number	1		2	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		180	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10
Week 38				
Cholesterol (mg/dL)	142	146	174*	191*
Calcium (mg/dL)	10.2	10.6	9.4*	9.8*
Alkaline Phosphatase (IU/L)	824	-	570*	-
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	66	-	68 (136*)[a]	-
Alanine Aminotransferase (IU/L)	56	-	99 (156*)[a]	-
Week 49				
Cholesterol (mg/dL)	142	138	174*	180*
Calcium (mg/dL)	10.0	10.1	9.5*	9.4*
Alkaline Phosphatase (IU/L)	840	-	577*	-
Week 64				
Cholesterol (mg/dL)	-	120	-	156*

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings, *: Considered test article-related

a: A transient increase in aminotransferase activities occurred in one 180 mg/kg/day-dosed male with the highest elevations observed at Week 12. By Week 49, the aminotransferase activities for this male were unremarkable. The 180 mg/kg/day group mean is presented followed parenthetically by the value of the affected male.

Confidential

2.6.7.17.3.6　サルの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 12-Month Oral (Gavage) Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations　**Study No:** SN [redacted]283 (Continued)

Group Number[a]	1A		2A		1B		2B		1C		2C	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		180		0 (Control)		180		0 (Control)		180	
Number of Animals[b]	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 4	F: 4	M: 6	F: 4	M: 4	F: 4	M: 2	F: 4
Organ Weights[c] **(%)** Adrenal Glands	0.3050 g (n=1)	0.4100 g (n=1)	+164* (n=1)	+98* (n=1)	0.3917 g (n=3)	0.4623 g (n=3)	+57 (n=3)	+7 (n=3)	0.4090 g (n=3)	0.3847 g (n=3)	-3 (n=1)	+6 (n=3)
Gross Pathology	Posaconazole-related gross pathology findings were limited to the 180 mg/kg/day-dosed male sacrificed on Day 124 and consisted of bilateral enlargement of the adrenal cortex. There were no posaconazole-related necropsy findings in animals surviving until scheduled termination.											

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related

a: Subset A was dosed for 6 months and necropsy occurred during Week 27, Subset B was dosed for 12 months and necropsy occurred at Week 53 and Subset C was dosed for 12 months and necropsy occurred at Week 66.

b: Two 180 mg/kg/day-dosed males were found dead/sacrificed prior to scheduled necropsy. As a result, 2 males (instead of 4) were terminated at the Week 66 necropsy.

c: For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from the respective controls are shown for the absolute organ weights.

Confidential

2.6.7.17.3.6　サルの神経系に及ぼす影響に関する試験（原薬）　（続き）

被験物質：ポサコナゾール

Study Title: 12-Month Oral (Gavage) Toxicity and Neuropathology Study of SCH 56592 in Cynomolgus Monkeys with 1- and 3-Month Postdose Periods and Neurologic Evaluations　**Study No:** SN [redacted]283 (Continued)

Group Number[a]	1A		2A		1B		2B		1C		2C	
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		180		0 (Control)		180		0 (Control)		180	
Number of Animals[b]	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 4	F: 4	M: 6	F: 4	M: 4	F: 4	M: 2	F: 4
Histopathology[c]	In addition to the findings presented below, the following findings were observed for the 180 mg/kg/day-dosed male sacrificed on Day 124: Stomach - minimal vacuolation of macrophages within the gut-associated lymphoid tissue; Adrenal Glands - mild hypertrophy of the zona fasciculata											
Small Intestine												
-accumulation, macrophage, lamina propria, minimal	0/2	0/2	1/2*	1/2*	0/4	0/4	2/6[d]*	0/4	0/4	0/4	0/2	0/4
-vacuolation, macrophage, gut-associated lymphoid tissue, minimal	0/2	0/2	0/2	1/2*	0/4	0/4	2/6[d]*	1/4*	0/4	0/4	0/2	0/4
Spleen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		NA	NA	NA	NA
-vacuolation, macrophage, mild								1/1*				

M: Male, F: Female, *: Considered test article-related, # / #: number affected / number examined,　NA: Not applicable

a: Subset A was dosed for 6 months and necropsy occurred during Week 27, Subset B was dosed for 12 months and necropsy occurred at Week 53 and Subset C was dosed for 12 months and necropsy occurred at Week 66.

b: Two 180 mg/kg/day-dosed males were found dead/sacrificed prior to scheduled necropsy. As a result, 2 males (instead of 4) were terminated at the Week 66 necropsy.

c: Brain, eyes with optic nerve, small intestine (duodenum, ileum, jejunum), sciatic nerve, spinal cord and gross findings only.

d: Incidence includes the two 180 mg/kg/day-dosed males that were found dead/sacrificed prior to scheduled necropsy.

Confidential